



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: C07C 229/12, A61P 29/00, C07F 9/38	A1	(11) International Publication Number: WO 00/59864 (43) International Publication Date: 12 October 2000 (12.10.2000)
(21) International Application Number: PCT/FR00/00876 (22) International Filing Date: 06 April 2000 (06.04.2000) (30) Priority Data: 99/04271 06 April 1999 (06.04.1999) FR (60) Parent Application or Grant INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [/]; (). BIOPROJET [/]; (). DANVY, Denis [/]; (). MONTEIL, Thierry [/]; (). PLAQUEVENT, Jean-Christophe [/]; (). DUHAMEL, Pierre [/]; (). DUHAMEL, Lucette [/]; (). NOEL, Nadine [/]; (). GROS, Claude [/]; (). CHAMARD, Olivier [/]; (). SCHWARTZ, Jean-Charles [/]; (). LECOMTE, Jeanne- Marie [/]; (). PIETTRE, Serge [/]; (). DANVY, Denis [/]; (). MONTEIL, Thierry [/]; (). PLAQUEVENT, Jean- Christophe [/]; (). DUHAMEL, Pierre [/]; (). DUHAMEL, Lucette [/]; (). NOEL, Nadine [/]; (). GROS, Claude [/]; (). CHAMARD, Olivier [/]; (). SCHWARTZ, Jean-Charles [/]; (). LECOMTE, Jeanne-Marie [/]; (). PIETTRE, Serge [/]; (). MONCHENY, Michel ; ().		Published
(54) Title: LTA ₄ HYDROLASE INHIBITORS (54) Titre: INHIBITEURS DE LTA ₄ HYDROLASE (57) Abstract <p>The invention concerns compounds inhibiting LTA₄ hydrolase of formula (I). The invention also concerns their therapeutic, in particular anti-inflammatory, applications.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne des composés inhibiteurs de la LTA₄ hydrolase, de formule (I). Elle concerne également leurs applications thérapeutiques, notamment anti-inflammatoires.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07C 229/12, C07F 9/38, A61P 29/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/59864
			(43) Date de publication internationale: 12 octobre 2000 (12.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00876		avenue Germain Papillon, F-93600 Aulnay sous Bois (FR). SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, villa Seurat, F-75014 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris (FR). PIETRE, Serge [FR/FR]; Manoir d'Aulage, F-76270 Saint Martin l'Hortier (FR). (74) Mandataire: MONCHENY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, KR, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 6 avril 2000 (06.04.00)			
(30) Données relatives à la priorité: 99/04271 6 avril 1999 (06.04.99) FR			
(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR). BIOPROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DANVY, Denis [FR/FR]; 2, rue Haëmers, F-76190 Yvetot (FR). MONTEIL, Thierry [FR/FR]; 37, rue du bout d'aval, F-76690 Saint Georges sur Fontaine (FR). PLAQUEVENT, Jean-Christophe [FR/FR]; 18, rue André Malraux, F-76960 Notre-Dame de Bondeville (FR). DUHAMEL, Pierre [FR/FR]; 32, rue Jacques Boutrolle, F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR). DUHAMEL, Lucette [FR/FR]; 32, rue Jacques Boutrolle, F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR). NOEL, Nadine [FR/FR]; 87, rue des Tilleuls, F-68480 Moemach (FR). GROS, Claude [FR/FR]; 31, rue de Flers, F-75015 Paris (FR). CHAMARD, Olivier [FR/FR]; 1,		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: LTA ₄ HYDROLASE INHIBITORS			
(54) Titre: INHIBITEURS DE LTA ₄ HYDROLASE			
<div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{R}^2 \text{---} (\text{CH}_2)_{n_2} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{R}^1 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{X} \text{---} (\text{CH}_2)_{n_1} \text{---} \text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_{n_3} \text{---} \text{Z} \\ \\ \text{R}^3 \end{array} \quad (I)$ </div>			
(57) Abstract			
The invention concerns compounds inhibiting LTA ₄ hydrolase of formula (I). The invention also concerns their therapeutic, in particular anti-inflammatory, applications.			
(57) Abrégé			
La présente invention concerne des composés inhibiteurs de la LTA ₄ hydrolase, de formule (I). Elle concerne également leurs applications thérapeutiques, notamment anti-inflammatoires.			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Description

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

1

INHIBITEURS DE LTA₄ HYDROLASE

10

La présente invention concerne des composés tels que définis ci-après, constituant une classe de médicaments présentant principalement une activité anti-inflammatoire et/ou agissant par inhibition de la LTA₄ (leucotriène A₄) hydrolase, enzyme responsable de la biosynthèse du leucotriène LTB₄, un médiateur pro-inflammatoire important.

15

Elle concerne encore de tels composés utiles sous forme de prodrogues.

20

Elle concerne également des procédés de préparation de ces composés.

25

La LTA₄ hydrolase (EC 3.3.2.6.) est une enzyme notamment présente dans les neutrophiles dont on a récemment montré que la séquence (Funck et coll., P.N.A.S., 1987, 89: 6677) s'apparentait à celle d'une métallopeptidase à zinc, l'aminopeptidase M (Malfroy et al., B.B.R.C., 1989, 161: 236). En accord avec la suggestion de Malfroy et coll., la LTA₄ hydrolase a été reconnue posséder un atome de zinc essentiel à son activité catalytique, une activité de type aminopeptidasique et une sensibilité à l'action de certains inhibiteurs de métallopeptidases (Heggstrom et coll., B.B.R.C., 1990, 173: 431 ; Minami et coll., B.B.R.C., 1990, 173: 620).

30

35

L'inhibition de la LTA₄ hydrolase est de nature à prévenir la formation de LTB₄, un médiateur responsable de l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales et de leur chimiotactisme. Il paraît impliqué dans l'étiologie ou la symptomatologie d'une variété d'états inflammatoires et d'affections telles qu'arthrite rhumatoïde, inflammations chroniques de l'intestin, sclérose en plaques, goutte, psoriasis. Dans ces processus, le LTB₄ pourrait agir en synergie avec d'autres métabolites de l'acide arachidonique produits par la 5-lipoxygénase ou les cyclo-oxygénases dont l'inhibition est bien connue pour produire des effets anti-inflammatoires.

40

45

Certains composés inhibiteurs de la LTA₄ hydrolase ont été décrits, notamment dans les demandes de brevet WO 94/00420, WO 96/11192, WO 96/10999, WO 96/27585, WO 96/41625, WO 98/40354, WO 98/40364, WO 98/40370, WO 98/09943 et WO 98/43954.

50

55

5

2

L'objectif de la présente invention est de fournir de nouveaux composés susceptibles d'inhiber la LTA₄ hydrolase.

10

L'objectif de la présente invention est également de fournir des composés pouvant être utilisés comme médicaments.

5

A cette fin, l'invention a pour objet l'utilisation de composés de formule (I) telle que définie ci-dessous comme inhibiteur de l'activité de la LTA₄ hydrolase, notamment comme anti-inflammatoires.

15

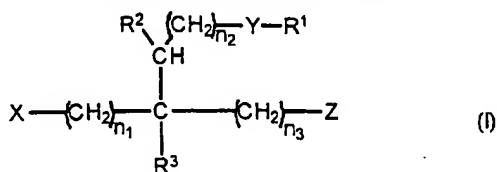
L'invention a aussi pour objet l'utilisation de ces composés de formule (I) sous forme de prodrogues.

20

10

Ces composés répondent à la formule (I) suivante :

25

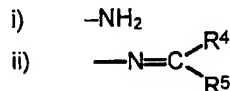


15

dans laquelle

— X est choisi parmi les groupes suivants :

30



— n_1 et n_3 sont égaux à 0 ou 1, avec (n_1+n_3) égal à 0 ou 1

35

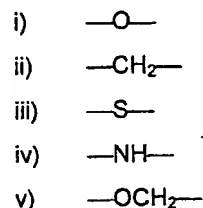
20

— n_2 varie de 0 à 10

— Y est choisi parmi les groupes suivants :

40

25



45

— R^1 est choisi parmi les groupes suivants :

50

30

- i) un atome d'hydrogène
- ii) un groupe alkyle inférieur
- iii) un groupe cycloalkyle
- iv) un groupe phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les

55

5

3

atomes d'halogène et les groupes CF_3 , alkyle inférieur, alcoxy inférieur, NH_2 , NO_2 , CN , OH , CO_2H , OPh , OCH_2Ph , SCH_3 , SCH_2CH_3 et NHCOR^6 .

10

v) un groupe α - ou β -naphtyle

5

vi) un groupe anthracène

vii) $-\text{A}^2-(\text{CH}_2)_{n_4}-\text{A}^1$ où

15

n_4 varie de 0 à 4.

A^1 et A^2 sont indépendamment choisis parmi les groupes

suivants :

20

10

a) cycloalkyle

b) phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes CF_3 , alkyle inférieur et alcoxy inférieur,

25

15

c) 2-, 3- ou 4-pyridyle

d) 2- ou 3-thiényle

e) 2- ou 3-furyle

30

f) 2-, 3- ou 4-pipéridyle

g) cycloalcène

20

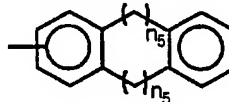
viii) un groupe 2-, 3- ou 4-pyridyle

35

ix) un groupe 2- ou 3-thiényle

x) un groupe 2- ou 3-furyle

xi)



40

25 — Z est choisi parmi les groupes suivants :

i) $-\text{COOR}^7$

45

ii)

50

iii)

iv)

55

5

4

v) $-\text{SO}_3\text{H}$;

10

vi) $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ vii) $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{11}$

— R^2 et R^3 sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

15

5

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène

20

iv) un groupe CF_3

10

v) un atome d'halogène

25

— R^4 et R^5 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3 , un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur et un groupe OH.

30

15

— n_5 varie de 0 à 2— R^6 représente un groupe alkyle inférieur

— R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe $-(\text{CH}_2)_{n_6}-\text{Ph}$, n_6 variant de 0 à 4 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3 , un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur ou un groupe OH.

35

20

— R^8 et R^9 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe phényle, un groupe alkyle inférieur et un groupe acéthylthioalkylène inférieur.

40

— R^{10} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe $-(\text{CH}_2)_{n_7}-\text{Ph}$, n_7 variant de 1 à 6 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3 , un alkyl inférieur ou un alcoxy inférieur.

45

25

— R^{11} représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle.

50

30

55

5

5

10

Par groupe alkyle inférieur, on entend un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

15

Par groupe alcoxy inférieur, on entend un groupe alcoxy contenant une chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

20

Par groupe cycloalkyle, on entend un cycle contenant de 5 à 7 atomes de carbone, de préférence 6 atomes de carbone, tels que le cyclopentane, cyclohexane ou cycloheptane.

Par groupe cycloalcène, on entend un cycle contenant de 5 à 7 atomes de carbone et contenant une double liaison, de préférence 6 atomes de carbone, tel que le cyclohexène.

25

Par groupe acétylthioalkylène inférieur on entend un groupe acétylthio à chaîne linéaire contenant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence 1 à 2 atomes de carbone.

30

Les atomes d'halogènes sont de préférence choisis parmi le chlore et le fluor.

L'invention comprend également les isomères des composés de formule (I) incluant les formes diastéréoisomères et énantiomères.

35

L'invention s'étend aussi aux sels thérapeutiquement acceptables de ces composés ainsi qu'aux sels de leurs isomères incluant les formes diastéréoisomères et énantiomères.

40

Par sels thérapeutiquement acceptables, on entend un sel n'altérant ni la structure chimique, ni les propriétés pharmacologiques des composés de la présente invention. De tels sels incluent les anions minéraux et organiques tels que le chlorhydrate, bromhydrate, acétate, trifluoroacétate, maléate, fumarate, oxalate, etc., bien connus dans la technique. Ces sels sont préparés de manière conventionnelle par neutralisation des composés de formule (I) avec l'acide désiré.

45

L'invention a également pour objet les composés de formule (I) en tant que tels, à l'exception :

50

55

5

6

(α) des composés dans lesquels Z est un groupement de type COOR^7 et $n_1=n_3=0$ et $\text{R}^2=\text{H}$ et R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué, ou mono ou polysubstitué, et dans lesquels $n_2=1$, et

10

(β) des composés suivants : l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, et l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque.

15

L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un tel composé.

20

10 Les inventeurs ont mis en évidence que les composés de formule (I) définie ci-dessus, ou leurs sels obtenus avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables ou leurs stéréoisomères, possèdent une puissante activité inhibitrice de la LTA_4 hydrolase.

25

Les composés (I) présentent par ailleurs une bonne biodisponibilité et se sont révélés faiblement toxiques.

15

La présente invention décrit une série de composés capables d'inhiber puissamment la LTA_4 hydrolase.

30

Ces composés présentent en outre une activité biologique telle qu'indiquée ci-après qui leur confère un intérêt thérapeutique.

35

20 Selon un premier aspect de l'invention, un groupe préféré de composés de formule (I) précitée comprend ceux pour lesquels X représente NH_2 et/ou Z représente le groupe $-\text{COOR}^7$ avec R^7 représentant un atome d'hydrogène.

40

Dans ce groupe, les composés de formule (I) dans laquelle X est NH_2 et Z est COOH , sont plus particulièrement préférés.

25

Les composés de formule (I) pour lesquels R^2 et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène constituent également un sous-groupe particulièrement préféré selon l'invention.

45

R^2 et R^3 sont de préférence chacun un atome d'hydrogène.

50

30 Les composés de formule (I) avec R^2 et/ou R^3 différent de l'hydrogène représente un autre sous-groupe selon l'invention.

55

Une sous-famille parmi les composés précités est formée par les composés pour lesquels n_1 et n_3 sont égaux à 0.

Une autre sous-famille est constituée par les composés pour lesquels n_1 ou n_3 est différent de 0.

Une sous-classe de composés selon l'invention est encore constituée par ceux pour lesquels $n_2 = 0$. Parmi ces composés Y représente de préférence —O—.

Une autre sous-classe est formée par les composés pour lesquels n_2 varie de 1 à 5, de préférence de 2 à 5 et de manière plus particulièrement préférée pour les composés où $n_2 = 3$.

Une autre classe de composés selon l'invention est définie par ceux où n_2 est supérieur à 5.

Du point de vue du symbole Y, les composés pour lesquels celui-ci représente un atome d'oxygène sont particulièrement préférés selon l'invention.

D'autres sous-familles peuvent être définies selon que Y représente —CH₂—, un atome de soufre, un motif —NH— ou —OCH₂—.

R¹ est choisi de préférence parmi un groupe phényle non substitué ou substitué, plus préférentiellement monosubstitué par un des substituants précités.

Lorsque R¹ symbolise un groupe phényle substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, OPh et OCH₂Ph.

Les composés pour lesquels R¹ est un groupe phényle mono ou polysubstitué par un groupe OPh constituent une sous-famille préférée selon l'invention.

Lorsque R¹ représente un motif —A²—(CH₂)_{n₄}—A¹, A² est plus préférentiellement un groupe phényle, de préférence non-substitué.

Parmi ces composés, n_4 est de préférence égal à 0 ou 1 et A¹ est choisi préférentiellement parmi un groupe phényle, cycloalkyle et cycloalcène.

R¹ représentant un motif A²—(CH₂)_{n₄}—A¹ est de préférence un groupe phényle substitué par un groupe Ph, CH₂Ph, CH₂-cycloalkyle ou CH₂-cycloalcène, plus préférentiellement CH₂Ph ou CH₂-cycloalkyle.

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

5

8

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R^1 est un groupe cycloalkyle.

10

Les composés (I) avec R^1 représentant un groupe α - ou β -naphtyle, ou un groupe anthracène forment encore une autre sous-famille.

5

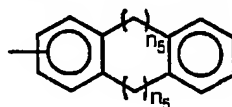
15

Un autre groupe de composés selon l'invention comprend les composés (I) avec R^1 représentant un groupe 2-, 3 ou 4-pyridyle, 2- ou 3-thiényle et 2- ou 3-furyle.

Les composés (I) avec R^1 représentant

20

10



forment aussi un autre sous-groupe selon l'invention.

25

Pour toutes les sous-familles mentionnées ci-dessus, les substituants non précisés peuvent varier selon leurs définitions générales respectives.

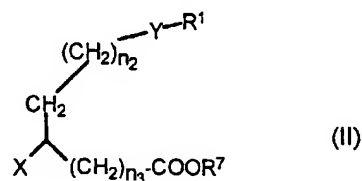
15

30

Un groupe particulièrement préféré de composés selon l'invention est constitué des composés répondant à la formule (II) suivante :

35

20



dans laquelle X, n_2 , n_3 , Y, R^1 et R^7 ont la signification précédente.

40

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (II).

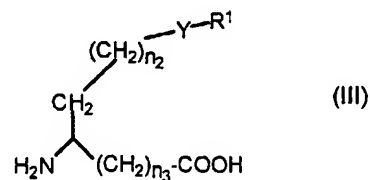
25

45

Un groupe encore plus particulièrement préféré comprend les composés répondant à la formule (III) suivante :

50

30



dans laquelle n_2 , n_3 , Y et R^1 ont la signification précédemment indiquée.

55

5

9

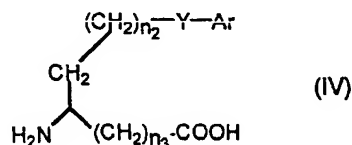
Les choix particuliers mentionnés pour les composés de formule (I) du point de vue des symboles Y et R¹ s'appliquent également aux composés de formules (III).

10

Parmi ces composés, ceux répondant à la formule (IV) suivante :

5

15



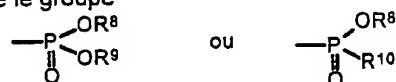
20

où Y, n₂ et n₃ ont la signification donnée précédemment et Ar symbolise le groupe R¹ représentant un groupe phényle (v) éventuellement substitué tel que défini précédemment ou R¹ représentant un groupe (vii) -A²-(CH₂)_{n₄}-A¹, A² étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini précédemment, sont particulièrement préférés.

25

Selon un second aspect de l'invention, un groupe préféré de composés de formule (I) précitée comprend ceux pour lesquels X représente NH₂ et/ou Z représente le groupe

30



R⁸, R⁹ étant un atome d'hydrogène, et R¹⁰ ayant la signification précitée.

35

Dans ce groupe, les composés de formule (I) dans laquelle X est NH₂ et Z est ---P(=O)(OH)_2 , sont plus particulièrement préférés.

40

Les composés de formule (I) pour lesquels R² et/ou R³ représente un atome d'hydrogène constituent également un sous-groupe particulièrement préféré selon l'invention.

25

R² et R³ sont de préférence chacun un atome d'hydrogène.

45

Les composés de formule (I) avec R² et/ou R³ différent de l'hydrogène représente un autre sous-groupe selon l'invention.

Une sous-famille parmi les composés précités est formée par les

composés pour lesquels n₁ et n₃ sont égaux à 0.

50

Une autre sous-famille est constituée par les composés pour lesquels n₁ et/ou n₃ sont différents de 0.

55

5

10

10

Une sous-classe de composés selon l'invention est encore constituée par ceux pour lesquels $n_2 = 0$. Parmi ces composés Y représente de préférence —O—.

15

Une autre sous-classe est formée par les composés pour lesquels n_2 varie de 1 à 5, de préférence de 2 à 5 et de manière plus particulièrement préférée pour les composés où $n_2 = 3$.

20

Une autre classe de composés selon l'invention est définie par ceux où n_2 est supérieur à 5.

Du point de vue du symbole Y, les composés pour lesquels celui-ci représente un atome d'oxygène sont particulièrement préférés selon l'invention.

25

D'autres sous-familles peuvent être définies selon que Y représente —CH₂—, un atome de soufre, un motif —NH— ou —OCH₂—.

30

R¹ est choisi de préférence parmi un groupe phényle non substitué ou substitué, plus préférentiellement monosubstitué par un des substituants précités.

35

Lorsque R¹ symbolise un groupe phényle substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes CF₃, alkyles inférieur, alcoxy inférieur, NO₂, CN, NH₂, CO₂H, OPh, OCH₂Ph et NHCOR⁶.

40

Les composés pour lesquels R¹ est un groupe phényle mono ou polysubstitué par des atomes d'halogènes ou groupes alcoxy inférieur constituent une autre sous-famille selon l'invention.

Lorsque R¹ représente un motif —A²—(CH₂)_{n₄}—A¹, A² est plus préférentiellement un groupe phényle, de préférence non-substitué.

45

Parmi ces composés, n₄ est de préférence égal à 0 ou 1 et A¹ est de préférence un groupe phényle.

R¹ représentant un motif —A²—(CH₂)_{n₄}—A¹ est de préférence un groupe phényle substitué par un groupe Ph ou CH₂Ph, plus préférentiellement CH₂Ph.

50

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

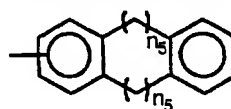
55

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R^1 est un groupe cycloalkyle.

Les composés (I) avec R^1 représentant un groupe α - ou β -naphtyle, ou un groupe anthracène forment encore une autre sous-famille.

Un autre groupe de composés selon l'invention comprend les composés (I) avec R^1 représentant un groupe 2-, 3 ou 4-pyridyle, 2- ou 3-thiénylyle et 2- ou 3-furylyle.

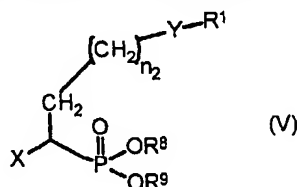
Les composés (I) avec R^1 représentant



forment aussi un autre sous-groupe selon l'invention.

Pour toutes les sous-familles mentionnées ci-dessus, les substituants non précisés peuvent varier selon leurs définitions générales respectives.

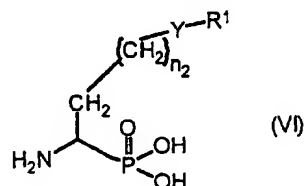
Un groupe particulièrement préféré de composés selon l'invention est constitué des composés répondant à la formule (V) suivante :



dans laquelle X, n_2 , Y, R^1 , R^8 et R^9 ont la signification précédente.

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (V).

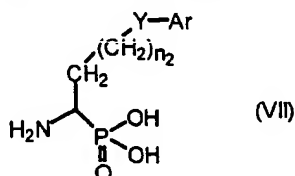
Un groupe encore plus particulièrement préféré comprend les composés répondant à la formule (VI) suivante :



dans laquelle n_2 , Y et R^1 ont la signification précédemment indiquée.

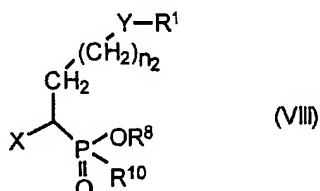
Les choix particuliers mentionnés pour les composés de formule (I) du point de vue des symboles Y et R¹ s'appliquent également aux composés de formules (VI).

Parmi ces composés, ceux répondant à la formule (VII) suivante :



où Y et n₂ sont tels que définis précédemment, et Ar symbolise R¹ représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini précédemment ou R¹ représentant un groupe vii) -A²-(CH₂)_{n₄}-A¹, A² étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini précédemment, sont particulièrement préférés.

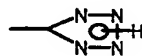
Un autre groupe de composés selon le second aspect de la présente invention, comprend les composés répondant à la formule (VIII) suivante :



où X, Y, n₂, R¹, R⁸ et R¹⁰ ont la signification précédente.

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (VIII).

Un troisième aspect de l'invention, concerne plus particulièrement les composés de formule (I) où Z représente le groupe



30

Un quatrième aspect de l'invention, est plus particulièrement relatif aux composés de formule (I) où Z représente un groupe -SO₃H, -SO₂NHR¹¹ ou -CONHSO₂R¹¹.

5

13

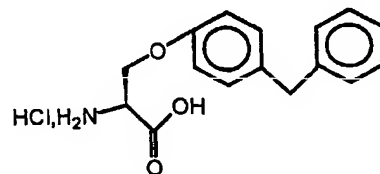
Parmi les composés de la présente invention sont particulièrement préférés les :

10

- 1) Chlorhydrate de la -(S)-O-4-benzyl phénoxy sérine

5

15



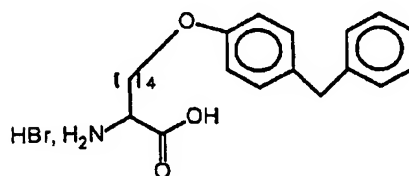
20

10 hexanoïque

- 2) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 benzyl phénoxy)

25

15



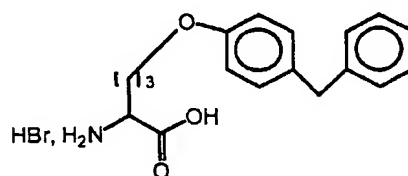
30

pentanoïque

- 3) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4 benzyl phénoxy)

20

35

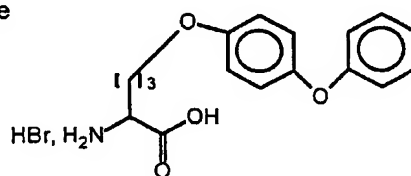


40

25

- 4) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4-phénoxy-phénoxy) pentanoïque

45

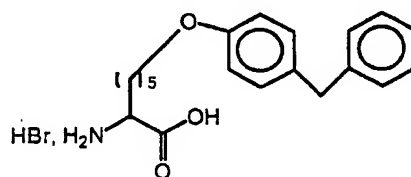


50

30 heptanoïque

- 5) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)

55



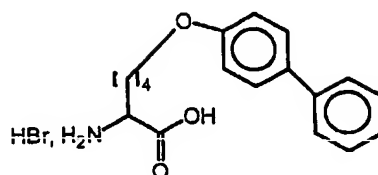
5

14

6) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phényl-phénoxy)-hexanoïque

10

5

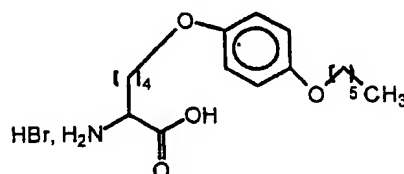


15

7) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-hexyloxyphénoxy)-hexanoïque

20

10



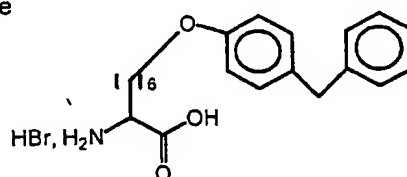
25

15

8) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-8-(4-benzylphénoxy)-octanoïque

30

20

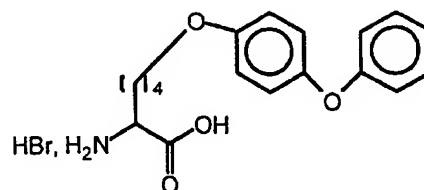


35

9) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phénoxyphénoxy)-hexanoïque

40

25

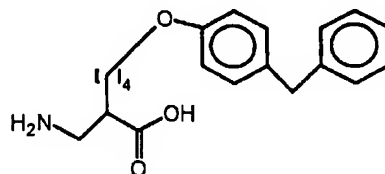


45

10) Acide 2-(RS)-aminométhyl-6-(4-benzylphénoxy)-hexanoïque

50

30



55

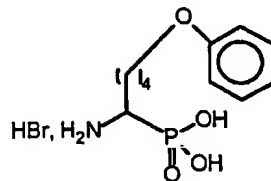
5

15

11) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(phénoxy)-pentyl-
phosphonique

10

5

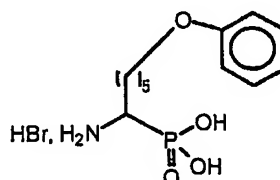


15

12) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-6-(phénoxy)-hexyl-
phosphonique

20

10



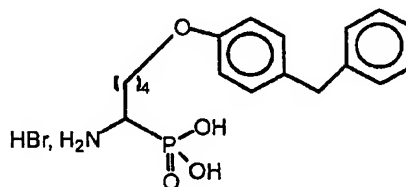
25

15

13) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(4-benzyl-
phénoxy)-pentyl-phosphonique

30

20

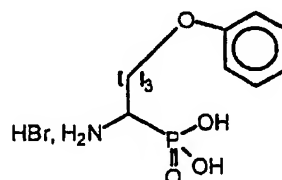


35

14) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-4-(phénoxy)-butyl-
phosphonique

40

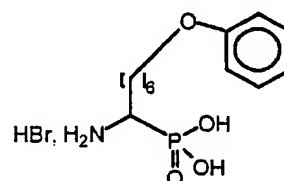
25



45

15) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-7-(phénoxy)-heptyl-
phosphonique

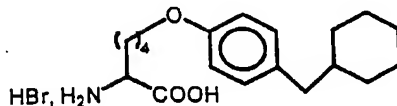
50



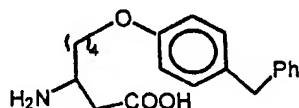
55

16

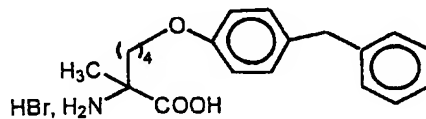
16) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 cyclohexylméthyl-phénoxy)-hexanoïque



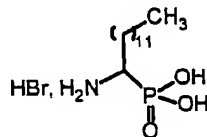
17) Acide 3-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)-heptanoïque



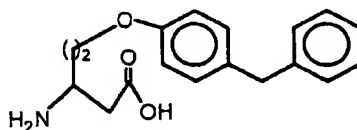
18) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-2-méthyl-6(4-benzyl-phénoxy)hexanoïque



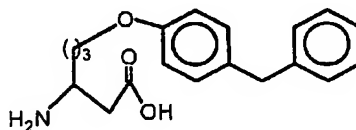
19) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-tridécanyl phosphonique



20) Acide 3-(RS)-amino-5-(4-benzyl-phénoxy)-pentanoïque



21) Acide 3-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque



5

17

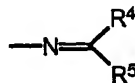
Les composés de formule (I) ou (II) telle que précédemment
définie avec X représentant NH_2 et R^7 différent d'un atome d'hydrogène
constituent des prodrogues.

10

Les composés de formule (I) ou (II) telle que précédemment
définie avec X représentant

5

15



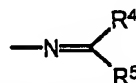
R^7 étant un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

20

10

Les composés de formule (I) ou (II) telles que précédemment
définie avec X représentant

25



et R^7 différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

30

15

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment
définie avec X représentant NH_2 et R^8 et R^9 différents d'un atome d'hydrogène
constituent des prodrogues.

20

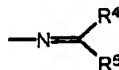
Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment
définie où X est NH_2 , R^8 est l'hydrogène et R^9 est différent d'un atome
d'hydrogène constituent des prodrogues.

35

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment
définie où X est

40

25

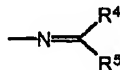


et R^8 et R^9 sont différents d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

45

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment
définie où X est

30



50

et R^8 et R^9 sont l'hydrogène constituent des prodrogues.

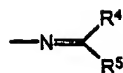
55

5

18

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment
définie où X est

10



5

et R⁸ est l'hydrogène et R⁹ différent d'un atome d'hydrogène constituant des
prodrogues.

15

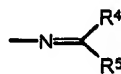
Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment
définie où X est NH₂ et R⁸ est différent d'un atome d'hydrogène constitue des
prodrogues.

20

10

Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment
définie où X est

25



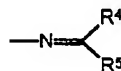
15

et R⁸ est différent d'un atome d'hydrogène constituant des prodrogues.

30

Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment
définie où X est

20



35

et R⁸ est l'hydrogène constituant des prodrogues.

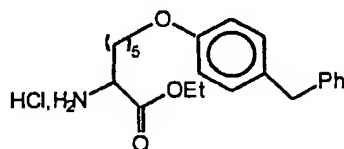
Des exemples de prodrogues selon l'invention sont les :

40

25

22) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-7-(4 benzyl phénoxy)
heptanoate d'éthyle

45



50

55

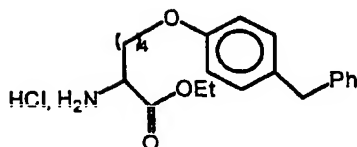
5

19

23) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)
hexanoate d'éthyle

10

5

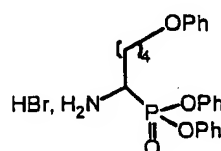


15

24) bromhydrate du diphényl 1-amino-5-phénoxy-pentyl-
phosphonate

20

10

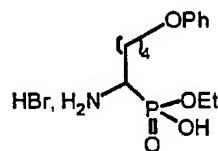


25

15

25) bromhydrate de l'éthyl-hydrogène-1-amino-5 phénoxy-pentyl-
phosphonate

30



20

35

Les composés de la présente invention peuvent être préparés à
partir de matières premières facilement disponibles, selon l'un des procédés
indiqués ci-après.

40

25

Les schémas réactionnels donnés ci-après décrivent des
procédés qui peuvent être employés pour la préparation des composés de
formule (I), en indiquant les produits de départ, les intermédiaires ainsi que les
conditions de synthèse.

45

Les abréviations utilisées dans la présente description
correspondent aux définitions ci-dessous :

30

Ac : acétyle
Bn : benzyle
DIAD : azodicarboxylate de diisopropyle
DMF : diméthylformamide

55

5

20

DPPA : diphénylphosphorylazide

Et : éthyle

10

EtOH : alcool éthylique

Et₂O : éther éthylique

5

Me : méthyle

NBu₄F : fluorure de tétrabutylammonium

15

Pd/C : palladium sur carbone

Ph : phényle

THF : tétrahydrofuranne

20

10

PCC : chlorochromate de pyridinium

Les schémas 1 à 5 décrivent la préparation d'amino-acides substitués.

25

30

35

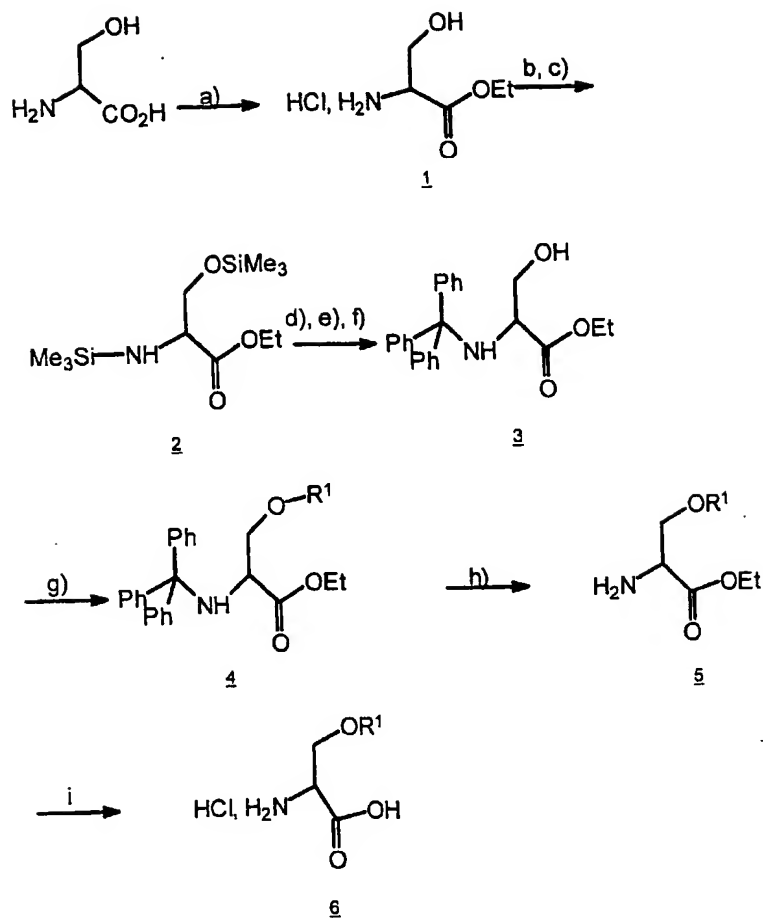
40

45

50

55

Schéma 1



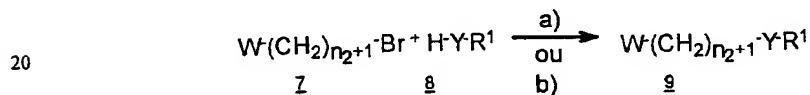
- a) SOCl_2 , EtOH, reflux
 b) NEt_3 , Et_2O , CHCl_3
 c) Me_3SiCl , NEt_3
 d) MeOH
 e) $\text{Et}_3\text{N}/(\text{Ph})_3\text{CCl}$
 f) NBu_4F 1M/THF
 g) PPh_3 , DEAD ou DIAD, R^1OH
 h) HCO_2H ; NaHCO_3
 i) NaOH N; HCl 2N.

La sérine est estérifiée en présence de chlorure de thionyle et d'EtOH. Le chlorhydrate d'ainoester 1 obtenu est traité par la triéthylamine puis par le chlorure de triméthylsilyle en présence de NEt₃ pour conduire au composé 2. La fonction amino est déprotégée à l'aide de MeOH anhydre puis reprotégée par réaction avec le chlorure de trityle. La fonction hydroxy est ensuite libérée à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium pour conduire au composé 3. La fonction hydroxy du composé 3 est substituée selon une réaction de type Mitsunobu par un dérivé phénolique de formule R¹OH pour conduire au composé 4. Les composés 5 sont obtenus par déprotection par l'acide formique suivie d'un traitement à l'aide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le chlorhydrate d'aino-acide 6 est obtenu par saponification dans NaOH du composé 5 suivie d'une acidification dans HCl 2N.

Les dérivés amino-acides 13 et 15 sont préparés à partir des malonates 10 obtenus soit à partir des halogénures commerciaux, soit à partir des halogénures 9.

Le schéma 2 décrit la préparation des halogénures non commerciaux 9.

Schéma 2



W = Cl, Br

Y = O, S

n₂ et R¹ sont tels que définis dans la formule (I)

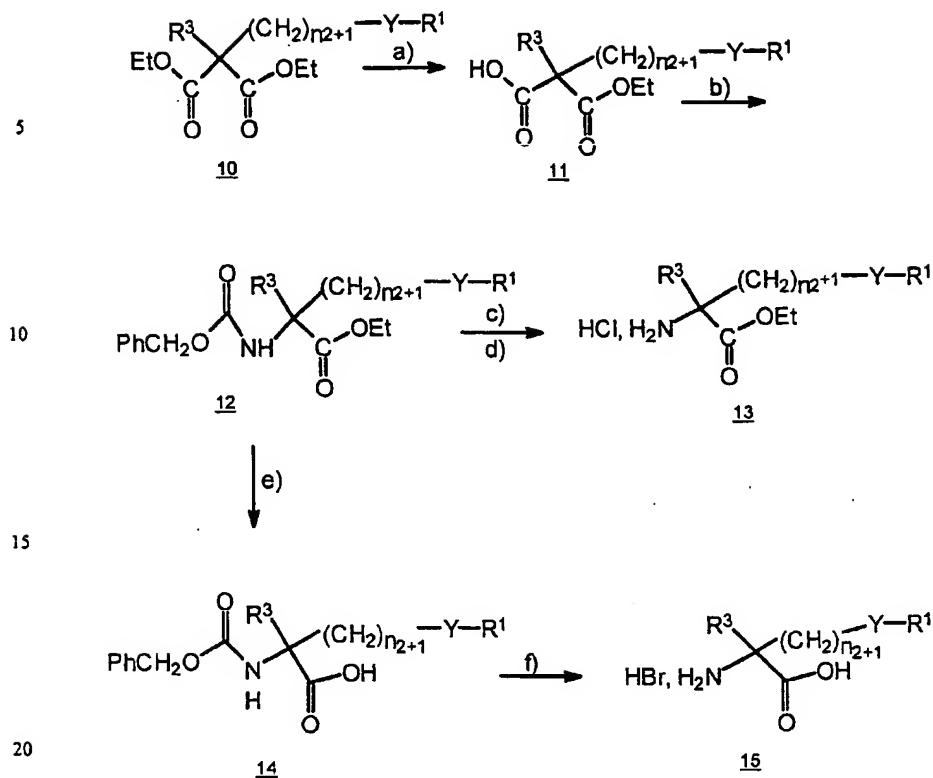
a) NaOH 9N, THF reflux

b) K₂CO₃, DMF, température ambiante

Les composés 9 peuvent être obtenus selon deux voies : par traitement dans la soude 9N au reflux en présence de THF ou par l'utilisation de K₂CO₃ en poudre dans le DMF à température ambiante.

Le schéma 3 décrit la synthèse des sels d'ainoesters 13 et d'aino-acides 15.

Schéma 3



R^3 , n_2 , Y et R^1 sont tels que définis dans la formule (I).

a) KOH, EtOH, 0°C

b) DPPA, NEt_3 , toluène, alcool benzylique, 80°C

c) H_2 , Pd/C, EtOH

d) HCl 3N

e) NaOH, MeOH; HCl N

f) HBr/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$

Les malonates de formule 10 sont obtenus par alkylation d'un malonate avec les dérivés bromés ou chlorés 9 correspondant en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol au reflux. Une monosaponification à l'aide d'une solution de KOH dans l'EtOH conduit aux composés 11 à qui l'on fait

5

24

subir une réaction de Curtius en présence de DPPA, de NEt_3 et d'alcool benzylique dans le toluène à 80°C pendant une nuit.

10

La fonction benzyloxycarbonyle est déprotégée par hydrogénation catalytique dans l'éthanol à l'aide de Pd/C pour conduire aux aminoesters 13.

5 Une saponification des composés 12 à l'aide d'une solution de NaOH dans le MeOH conduit aux dérivés 14 que l'on soumet à l'action du HBr dans l'acide acétique pour conduire aux amino-acides 15.

15

Les dérivés d'acides aminés 18 et 19 sont préparés à partir des malonates 10 (avec $\text{R}^3 = \text{H}$) décrits dans le schéma 3.

20

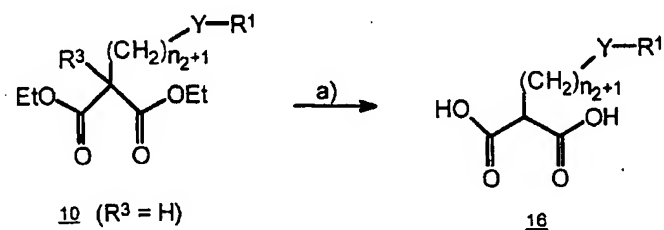
10 Le schéma 4 décrit la synthèse des sels d'aminomalonates 19 et des amino-acides 18.

Schéma 4

25

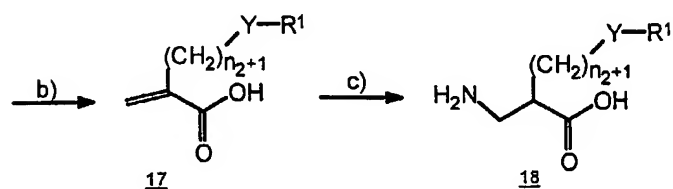
15

30



35

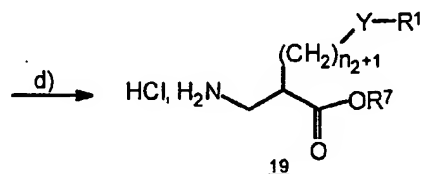
20



40

25

45



- 30 a) NaOH 6N, reflux
 b) Paraformaldéhyde, HNEt_2 , ACOEt
 c) $\text{NH}_2\text{OH HCl}$, NaOEt/EtOH
 d) SOCl_2 , R^7OH

50

55

5

25

10

Les acides acryliques 17 sont préparés via les diacides 16 obtenus par saponification dans la soude 6N au reflux, puis une réaction de Mannich en présence de paraformaldéhyde, de diéthylamine dans l'acétate d'éthyle au reflux.

5

15

Les dérivés 18 sont obtenus par addition de l'hydroxylamine en présence d'éthylate de sodium sur les acides acryliques 17 au reflux. Les sels d'aminoesters 19 sont préparés à partir des dérivés 18 par réaction en présence de chlorure de thionyle dans un alcool R⁷OH.

20

Le schéma 5 montre la préparation de β -aminoacides 24 et de sels d'aminoacides 25 à partir de malonates.

25

30

35

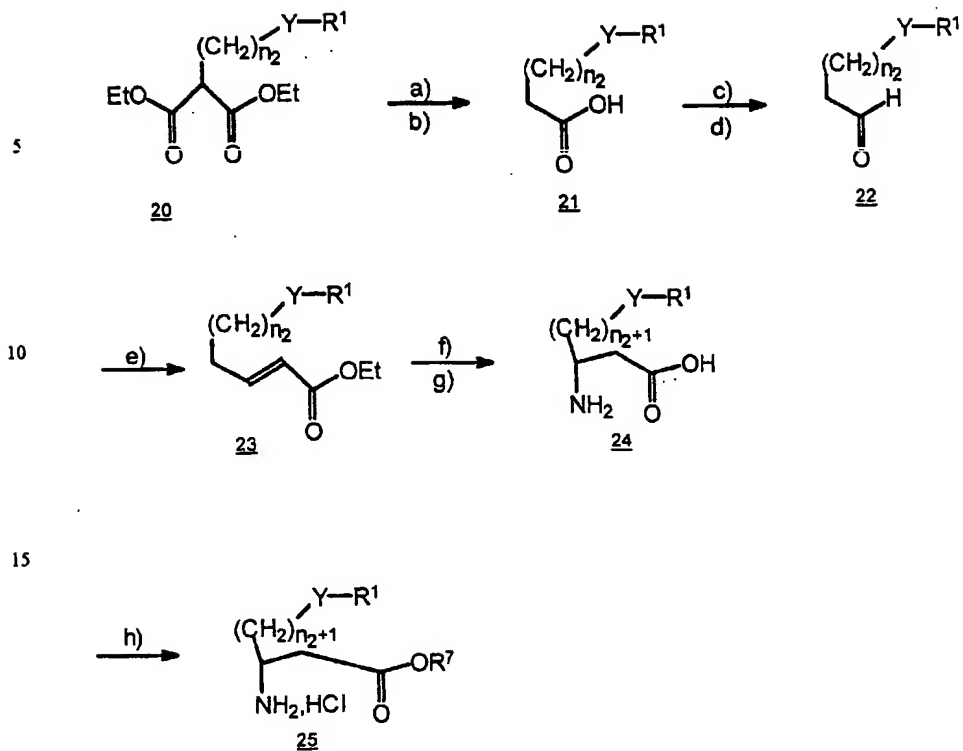
40

45

50

55

Schéma 5



- a) NaOH 6N, reflux
 b) décarboxylation par chauffage
 c) LiAlH_4 , Et_2O
 d) PCC, CH_2Cl_2
 e) $\text{EtO}-\text{P}(\text{O})(\text{Et})_2$, NaH , THF
 f) NaOH N, MeOH
 g) $\text{NH}_2\text{OH HCl}$, NaOEt/EtOH , reflux
 h) SOCl_2 , R^7OH .

Les malonates de formule 20 sont obtenus par alkylation d'un malonate avec les dérivés bromés ou chlorés correspondants en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol au reflux. Les acides 21 sont préparés via les diacides obtenus par saponification dans la soude 6N au reflux, puis une

5

10

décarboxylation thermique. Après une réduction à l'aide de l'aluminohydru de lithium suivie d'une oxydation avec le chlorochromate de pyridinium (PCC), on obtient l'aldéhyde 22. Les aminoacides 24 sont préparés via une réaction de Wittig Horner à l'aide du triéthylphosphonoacétate suivie d'une saponification en

5 présence de soude normale puis de l'addition d'hydroxylamine en présence d'éthylate de sodium sur les dérivés acryliques.

15

Les sels d'aminoesters 25 sont préparés à partir des dérivés 24 par réaction en présence de chlorure de thionyle dans un alcool R^7OH .

20

Les schémas 6 et 7 décrivent la préparation de dérivés amino-phosponiques 28.

Les dérivés amino-phosponiques 28 sont obtenus selon deux voies :

25

30

35

40

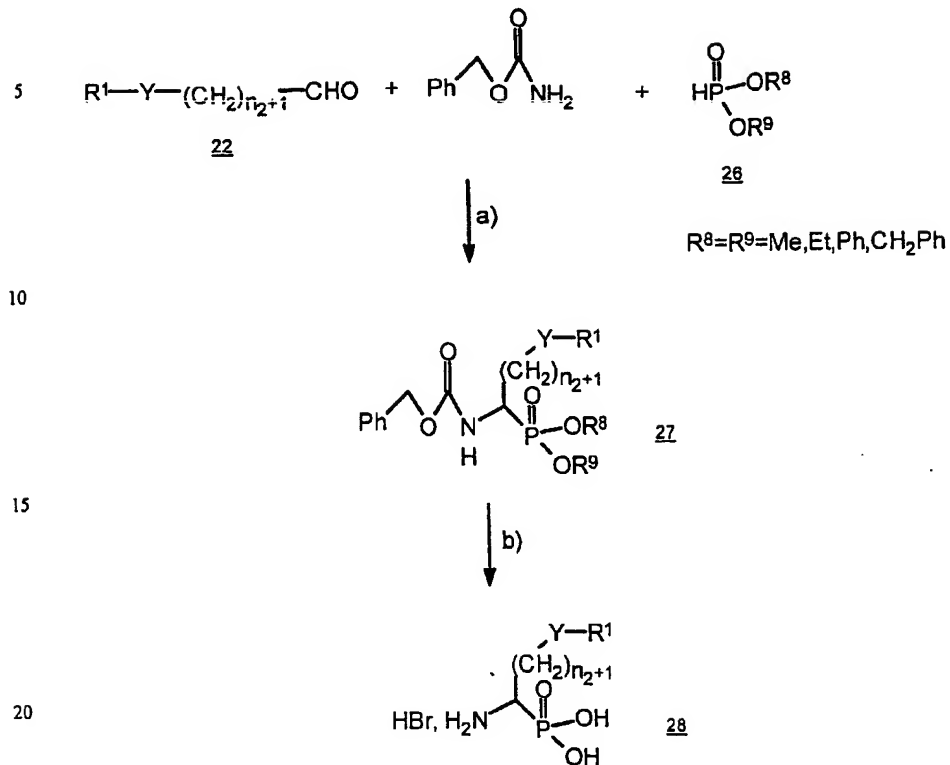
45

50

55

— Voie A (schéma 6)

Schéma 6



a) CH_3COCl , -5°C , 10 minutes

0°C , 1 heure

température ambiante, 5 heures

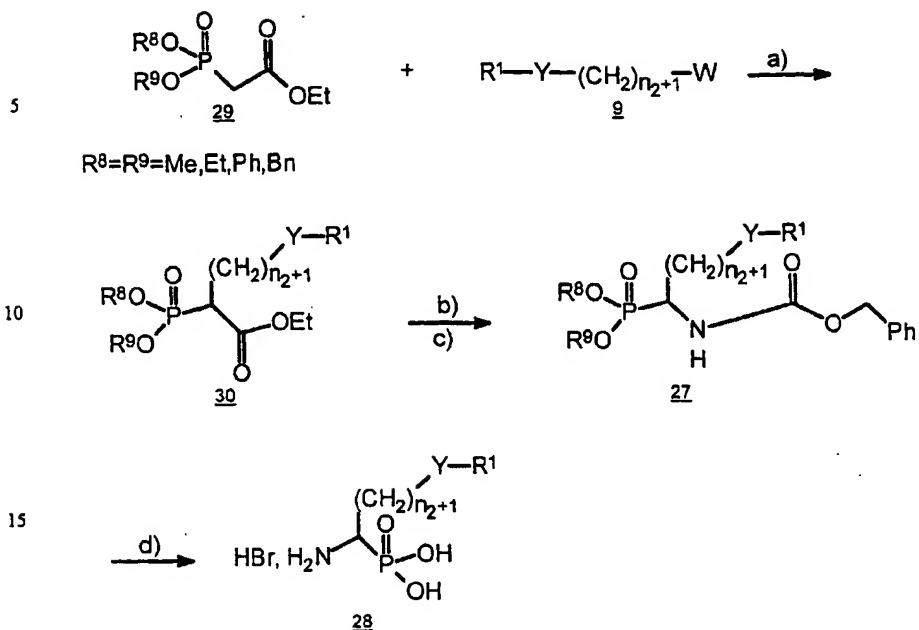
b) HBr 30 %/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 24 heures

La phosphite 26 réagit avec le carbamate de benzyle et les aldéhydes 22 pour conduire aux phosphonates 27. Une déprotection à l'aide d' HBr 30 % dans l'acide acétique permet d'accéder aux dérivés 28.

29

- Voie B (schéma 7) :

Schéma 7



a) NaH, DMF

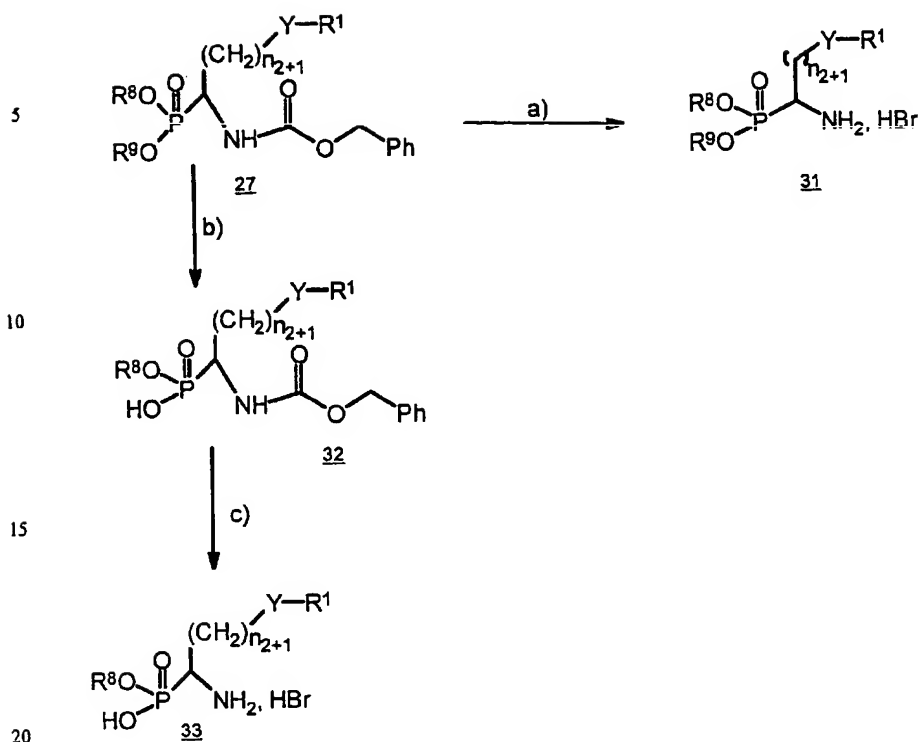
b) LiOH N, MeOH

c) DPPA, NEt₃, toluène, alcool benzylique, 80°Cd) HBr 30 %/CH₃CO₂H, 24 heures

Les phosphonoacétates 29 sont alkylés par les dérivés halogénés 9 à l'aide du NaH dans le DMF. Après saponification et réaction de Curtius, on obtient les phosphonates 27. Une déprotection à l'aide d'HBr 30 % dans l'acide acétique permet d'accéder aux dérivés 28.

Le schéma 8 décrit la préparation de dérivés aminophosphoniques 31 et 33.

schéma 8



a) HBr, CH_3COOH , 1 heure

b) NaOH 2N, NBu_4Br

c) HBr 30 %/ CH_3COOH , 1 heure.

Le composé 27 est soumis à l'action d'une solution d'HBr à 30 % dans l'acide acétique pour conduire au produit 31.

Le composé 33 est obtenu en deux étapes à partir des dérivés 27: une monosaponification en présence d'un agent de transfert de phase dans NaOH 2N puis déprotection par HBr 30 % dans l'acide acétique.

Les inventeurs ont montré que les composés (I) selon l'invention et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), présentent des propriétés inhibitrices de la LTA₄ hydrolase.

Ils possèdent une intéressante activité thérapeutique en particulier dans le domaine des traitements anti-inflammatoires.

Ils possèdent également une intéressante activité anti-arthritique.

Les composés de l'invention présentent aussi des propriétés anti-psoriasiques.

Par ailleurs, les inventeurs ont montré que les composés de l'invention préviennent l'augmentation des taux tissulaires de LTB₄ induite par les inhibiteurs de cyclooxygénase.

Ils sont ainsi utiles pour prévenir certains effets secondaires pro-inflammatoires paradoxaux des inhibiteurs de cyclooxygénase.

Enfin, le LTB₄ étant le ligand endogène du récepteur induisant une prolifération des peroxisomes, les composés de l'invention trouvent aussi des applications dans les domaines de l'hépatoprotection et de l'action antimitotique.

La présente invention a ainsi également pour objet l'utilisation des composés de formule (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), en tant que médicaments agissant comme inhibiteurs de l'activité de la LTA₄ hydrolase, en particulier pour un traitement anti-inflammatoire, ou anti-arthritique.

Elle a aussi pour objet l'utilisation des composés de l'invention en tant que médicaments anti-psoriasiques.

Elle a encore pour objet leur utilisation en tant que médicaments hépato-protecteurs ou antimitotiques.

Elle a encore pour objet l'utilisation de tels composés en tant que médicaments destinés au traitement d'une surproduction de LTB₄, induite notamment par des inhibiteurs de cyclooxygénase.

Elle a encore pour objet l'utilisation de tels composés (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de la LTA₄ hydrolase.

5

32

Elle a en particulier pour objet leur utilisation pour la préparation de médicaments destinés aux traitements pré-cités.

10

Les composés de formule (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), peuvent être administrés dans un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

15

Aussi, la présente invention a encore pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

20

Les composés (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), de l'invention peuvent aussi être utilisés en combinaison avec des inhibiteurs de cyclooxygénase.

25

L'invention concerne ainsi des médicaments ou compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), et une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé inhibiteur de cyclooxygénase, éventuellement en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

30

Des exemples d'inhibiteurs de cyclooxygénase utiles selon l'invention sont l'aspirine (acide acétylsalicylique), l'ibuprofène, le dichlofénac.

35

Les médicaments ou compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent avantageusement être administrés par voies locales cutanées ou oculaires, par voie parentérale ou par voie orale, cette dernière étant préférée.

40

L'invention a également pour objet un procédé de traitement pour inhiber l'activité de la LTA₄ hydrolase chez l'homme.

45

Elle a encore pour objet un tel procédé pour les traitements indiqués précédemment.

50

Elle a aussi pour objet un procédé de traitement d'une surproduction de LTB₄, notamment induite par des inhibiteurs de cyclooxygénase.

55

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples de préparation de composés de formule

5

33

(I) donnés à titre illustratif et non limitatif, ainsi que des résultats biologiques donnés ci-après.

10

EXEMPLES

5 Un tableau récapitulatif des exemples de composés de formule (I) est donné ci-dessous :

15

20

25

30

35


40

45

50

55

Tableau récapitulatif

Ex	X	n ₁	R ²	R ³	n ₂	Y	R ¹	n ₃	Z
5	-NH ₂	0	H	H	0	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOH
51	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOH
52	-NH ₂	0	H	H	2	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOH
53	-NH ₂	0	H	H	2	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-OPh)	0	-COOH
54	-NH ₂	0	H	H	4	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOH
55	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-Ph)	0	-COOH
56	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-O(CH ₂) ₃ CH ₃)	0	-COOH
57	-NH ₂	0	H	H	5	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOH
58	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-OPh)	0	-COOH
61	-NH ₂	1	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-Ph)	0	-COOH
67	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	-PO(OH) ₂
80	-NH ₂	0	H	H	4	-O-	-Ph	0	-PO(OH) ₂
81	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-PO(OH) ₂
82	-NH ₂	0	H	H	2	-O-	-Ph	0	-PO(OH) ₂
83	-NH ₂	0	H	H	5	-O-	-Ph	0	-PO(OH) ₂
85	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ - )	0	-COOH
91	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	1	-COOH
93	-NH ₂	0	H	CH ₃	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOH
100	-NH ₂	0	H	H	9	-CH ₂ -	CH ₃	0	-PO(OH) ₂

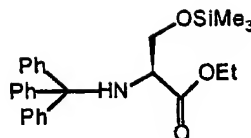
Ex	X	n ₁	R ²	R ³	n ₂	Y	R ¹	n ₃	Z
42	-NH ₂	0	H	H	4	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOEt
94	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	0	-COOEt
96	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	-PO(OPh) ₂
98	-NH ₂	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	-PO(OH)(OEt)
105	-NH ₂	0	H	H	1	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	1	-COOH
114	-NH ₂	0	H	H	2	-O-	-C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ Ph)	1	-COOH

5

36

Exemple 1

10



5

15

11,98 g (90 mmol) de sérinate d'éthyle sous forme chlorhydrate sont mis en solution dans 155 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute sous atmosphère inerte 22,78 g (209,68 mmol) de chlorure de triméthylsilyle.

20

10

On porte au reflux pendant 20 minutes puis on revient à température ambiante. On ajoute alors 21,2 g (209,90 mmol) de triéthylamine dans 60 ml de CH_2Cl_2 puis on porte au reflux pendant 45 minutes.

25

15

On refroidit ensuite à 0°C et on ajoute une solution de 5,4 ml (135 mmol) de méthanol anhydre dans 22 ml de CH_2Cl_2 .

30

On laisse remonter le milieu à température ambiante puis on ajoute successivement 9,1 g (90 mmol) de NEt_3 et 25 g (90 mmol) de chlorure de trityle et on agite pendant une nuit à température ambiante.

35

20

On concentre sous vide, reprend avec 200 ml d' Et_2O . On lave à l'eau (une fois 30 ml).

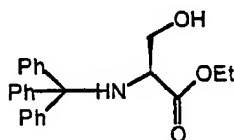
On sèche sur MgSO_4 , filtre et concentre sous vide.

On obtient 38,8 g du composé désiré.

Exemple 2

40

25



45

30

A une solution de 38,8 g de produit de l'exemple 1 dans 53 ml de THF, on ajoute à température ambiante 50 ml d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium (NBu_4F) dans le THF. On agite pendant 10 minutes à température ambiante.

50

On ajoute ensuite 500 ml d' Et_2O et on lave la phase organique successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 fois 60 ml) puis une solution aqueuse saturée de thiosulfate de

55

5

37

10

sodium (2 fois 60 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie éclair en utilisant le mélange éther de pétrole/ Et_2O (1/1) puis Et_2O comme éluants.

5

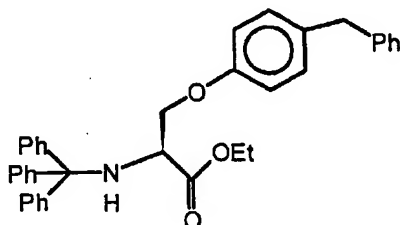
On obtient 29,31 g (78 mmol) de composé désiré.

15

Exemple 3

20

10



25

15

A une solution de 6,5 g (17,2 mmol) d'aminocarbonate de l'exemple 2 dans 200 ml de toluène, on ajoute successivement 4,8 g (1,07 équivalents) de triphénylphosphine et 4,65 g (1,46 équivalent) de 4-phénylphénol. Le milieu réactionnel est agité vivement durant 5 minutes, puis on ajoute 3,70 g (1,07 équivalent) d'azodicarboxylate de diisopropyle.

30

20

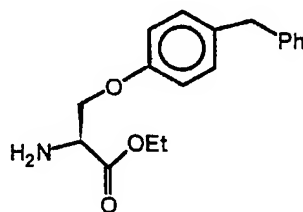
On agite une nuit à température ambiante, filtre le milieu réactionnel et évapore à sec. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair en utilisant le mélange éther-éther de pétrole (5/95) comme éluant. On obtient ainsi 6,6 g (12,15 mmol) du composé désiré.

35

Exemple 4

40

25



45

30

6,6 g (12,15 mmol) d'aminocarbonate de l'exemple 3 sont agités vivement durant 5 heures à température ambiante en présence de 85 ml d'acide formique. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec, et l'on obtient un solide blanc que l'on reprend avec 100 ml d'eau. La phase aqueuse est lavée avec Et_2O (3 fois 20 ml) puis est basifiée à l'aide d'hydrogénocarbonate

50

55

5

38

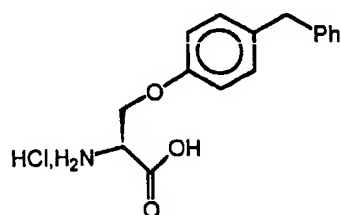
10

de sodium. La phase aqueuse basique est ensuite extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. On obtient 1,86 g (6,6 mmol) du composé désiré.

Exemple 5

5

15



20

10

On mélange 1,86 (6,2 mmol) de produit de l'exemple 4 avec 6,5 ml de NaOH N et on agite pendant une nuit à température ambiante.

25

15

La phase aqueuse est lavée avec de l'éther-éthylique (1 fois 10 ml) puis concentrée sous vide. On ajoute ensuite 15 ml HCl N. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide sur P_2O_5 .

30

On obtient 1,26 g (3,75 mmol) de chlorhydrate d'acide-amino. (Fusion = 225°C).

La RMN ^1H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 6 (méthode a)

20

35



40

25

Dans un ballon, on introduit 17,41 g (185,25 mmol) de phénol, 14,5 ml de THF et 62 ml de NaOH 9N.

On ajoute goutte à goutte, 40 g (185,25 mmol) de 1,4-dibromobutane.

On agite et porte au reflux pendant 45 minutes.

45

30

Après refroidissement, on dilue avec 50 ml d'eau puis on extrait avec 100 ml d' Et_2O . La phase organique est lavée avec 30 ml d'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le résidu huileux est distillé à la pompe à palette. On récupère la fraction distillant à $80-105^\circ\text{C}$ sous 1 mm de Hg.

50

On obtient 15,96 g (37 %) d'huile incolore.

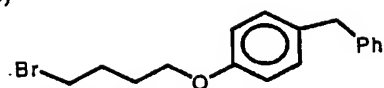
55

5

39

Exemple 7 (méthode b)

10



Dans un erlenmeyer, on introduit successivement 11 g (60 mmol)
5 de 4-hydroxydiphénylméthane, 64,8 g (300 mmol) de 1,4-dibromobutane, 41,5
g (300 mmol) de K_2CO_3 en poudre et 94 ml de DMF anhydre.

15

On agite pendant une nuit à température ambiante. On filtre et
reprend le filtrat avec 300 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée
avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 fois 100 ml), séchée sur $MgSO_4$,

20

10 filtrée et concentrée.

On distille le 1,4-dibromobutane en excès, sous vide. On obtient
18 g (56,5 mmol) de résidu huileux correspondant au produit désiré.

25

Les exemples 8 à 17 sont préparés selon l'une des méthodes (a
ou b) précédemment décrites.

30

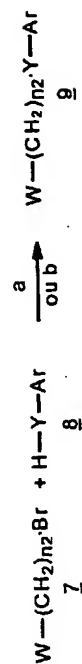
35

40

45

50

55



Ex. No.	Produit de départ	Méthode	Produit final
8		b	
9		b	
10		b	
11		b	
12		b	

5

10

15

20

25

30




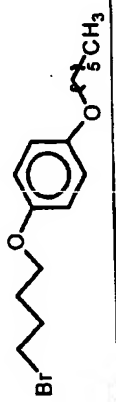

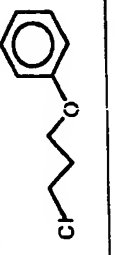

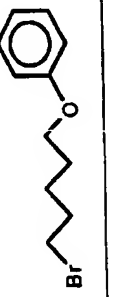

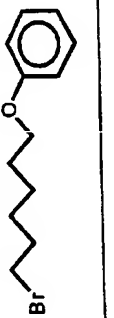
35

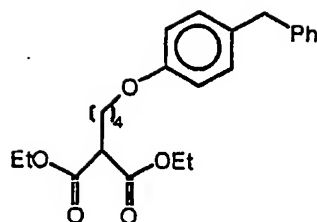
40

45

50

55

Ex. No.	Produit de départ	Méthode	Produit final
13		b	
14		b	
15		b	
16		a	
17		a	

Exemple 18

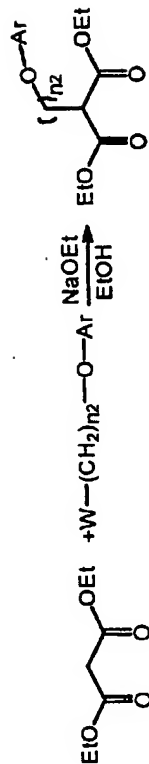
Une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 1,27 g (55,21 mmol) de sodium dans 32 ml d'EtOH est ajoutée à un mélange de 14,3 g (89,37 mmol) de malonate de diéthyle et de 6,78 g (21,27 mmol) du dérivé bromé de l'exemple 7. On porte au reflux pendant 4 heures.

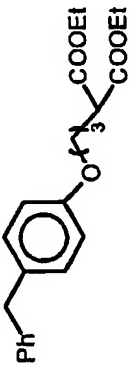
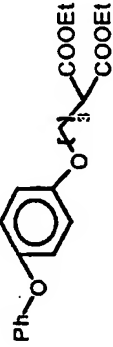
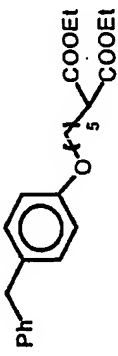
On concentre sous vide, reprend le résidu avec de l'eau et extrait avec de l'Et₂O.

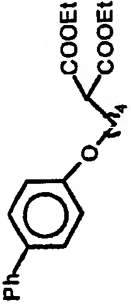
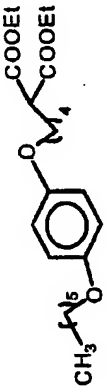
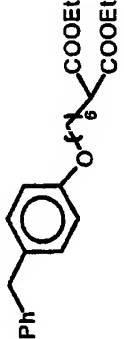
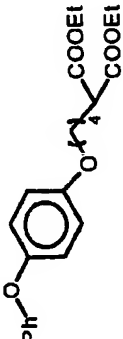
La phase étherée est lavée 3 fois avec de l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée. L'excès de diéthylmalonate est éliminé par distillation sous vide.

On obtient 6,4 g (Rendement 76 %) d'huile jaune.

Les exemples 19 à 25 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 18.



Ex. No.	$W-(CH_2)_{n2}-O-Ar$	produit
19	ex 8	
20	ex 11	
21	ex 9	

Ex. No.	$W-(CH_2)_{n2}-O-Ar$	produit
22	ex 13	
23	ex 14	
24	ex 10	
25	ex 12	

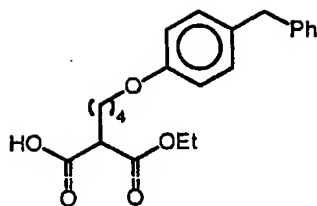
5

45

Exemple 26

10

5



15

20

10

A une solution de 6,4 g (16,08 mmol) de diester de l'exemple 18 dans 3 ml d'EtOH, on ajoute à 0°C une solution de 1,09 g (16,51 mmol) de potasse dans 16 ml d'EtOH.

On agite pendant une nuit à 0°C.

25

15

Le milieu est ensuite concentré. Le résidu est repris avec 100 ml d'eau et lavé à l'Et₂O (2 fois 30 ml). La phase aqueuse est refroidie puis acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique concentré. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 fois 40 ml). Les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. On obtient ainsi 4,71 g (79 %) d'huile jaune très visqueuse.

30

Les exemples 27 à 33 sont préparés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 26.

35

40

45

50

55

46

5

10

15

20

25

30

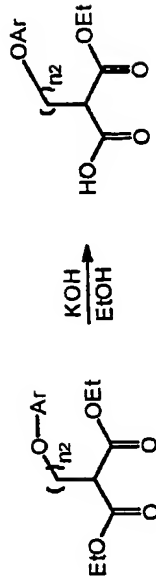
35

40

45

50

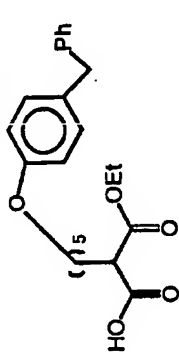
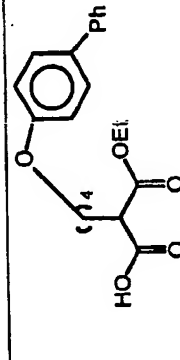
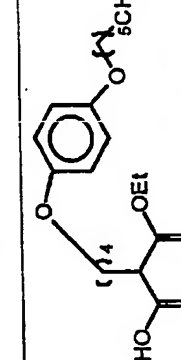
55

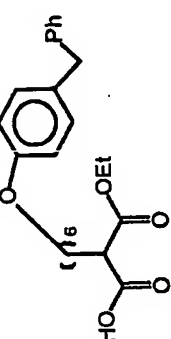
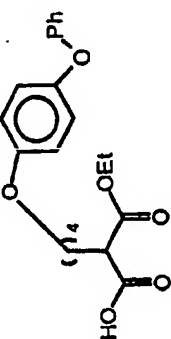


Ex. No.	diester de départ	produit
27	19	
28	20	

5

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Ex. No.	diester de départ	produit
29	21	
30	22	
31	23	

Ex. No.	diester de départ	produit
32	24	
33	25	

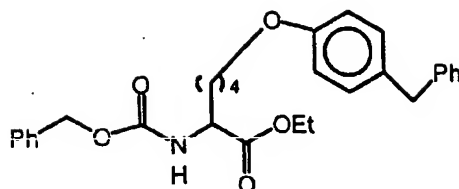
5

49

Exemple 34

10

5



15

20

10

25

15

A une solution de 4,71 g du mono-acide de l'exemple 26 dans 20 ml de toluène, on ajoute goutte à goutte 3,67 g (13,33 mmol) de DPPA puis 1,34 g (13,33 mmol) de NEt₃. On chauffe à 80°C pendant 1 heure. On revient à température ambiante et on ajoute 1,65 g (15,27 mmol) d'alcool benzylique et on chauffe à 80°C pendant une nuit. La phase toluénique est successivement lavée à l'eau (1 fois 10 ml), par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (1 fois 10 ml) et à l'eau (1 fois 5 ml). On sèche la phase organique sur MgSO₄, filtre et concentre sous vide.

30

On obtient ainsi 6,5 g de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie éclair sur silice avec le mélange éther éthylique-éther de pétrole (3/7) comme éluant. Nous obtenons 4,55 g (9,55 mmol ; Rendement = 75 %) de carbamate (huile incolore).

35

20

Les exemples 35 à 41 sont préparés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 34.

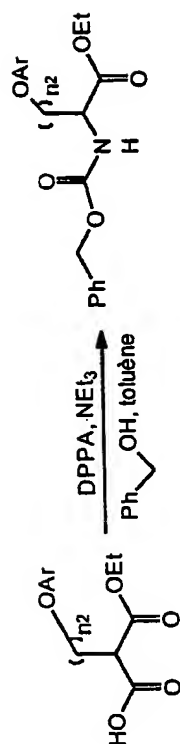
40

45

50

55

50



Ex. No.	Monoacide de départ	produit
35	27	
36	28	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Ex. No.	Monoacide de départ	produit
37	29	
38	30	
39	31	

5

10

15

20

25

30

35

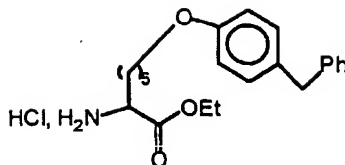
40

45

50

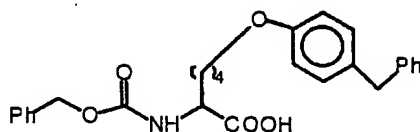
Ex. No.	Monoacide de départ	produit
40	32	
41	33	

55

Exemple 42

On met en solution 1 g (2,04 mmol) du carbamate de l'exemple 37 dans 20 ml d'EtOH. On ajoute ensuite 100 mg de Pd/C à 10 % puis on hydrogène à une pression d'environ 1 bar pendant une nuit à température ambiante.

La suspension est filtrée sur célite puis évaporée à sec. Le résidu huileux est repris par une solution aqueuse d'HCl concentré. La phase aqueuse acide est lavée à l' Et_2O (2 fois 20 ml). La phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu est séché sous vide sur P_2O_5 jusqu'à masse constante. On obtient ainsi 0,64 g (Rendement 80 %) de solide blanc. La RMN¹H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 43

A une solution de 4,55 g (9,55 mmol) de l'ester de l'exemple 34 dans 20 ml de MeOH, on ajoute 11,5 ml d'une solution de NaOH N. On laisse agiter pendant une nuit.

On évapore le MeOH sous vide puis on lave la phase aqueuse résiduelle à l'éther éthylique (2 fois 15 ml).

La phase aqueuse basique est refroidie à environ 5°C, est acidifiée jusqu'à pH = 1 avec une solution d'HCl N et est extraite par de l'éther éthylique (2 fois 20 ml). Après séchage sur MgSO_4 , filtration et concentration sous vide, on obtient 3,33 g (78 %) de solide blanc.

Les exemples 44 à 50 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 43.

5

10

15

20

25

30

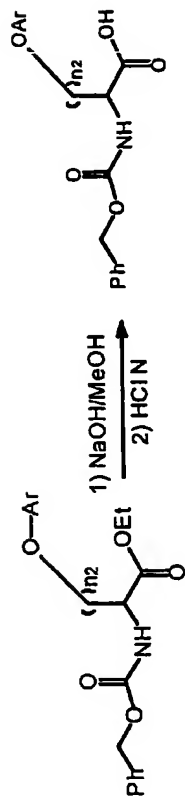
35

40

45

50

55



produit	
	35
Ex. No.	44

5

10

15

20

25

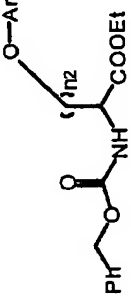
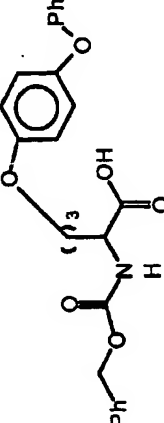
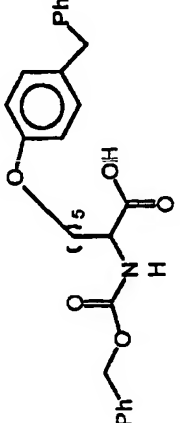
30

35

40

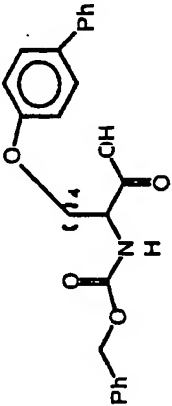
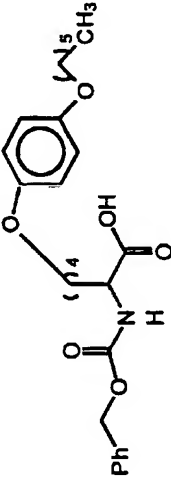
45

50

Ex. No.	product		
45		36	37
46			

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

produit		
Ex. No.	47	48

5

10

15

20

25

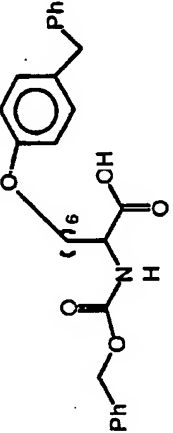
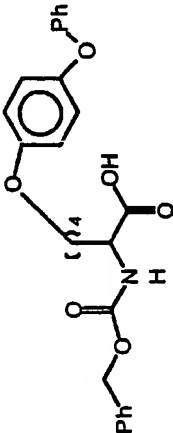
30

35

40

45

50

Ex. No.		produit
49	40	
50	41	

55

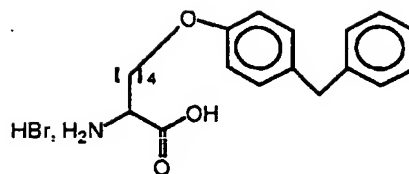
5

58

Exemple 51

10

5



15

Dans un ballon, on introduit 0,89 g (1,99 mmol) du carbamate de l'exemple 43 et 5 ml d'une solution saturée d'HBr gazeux dans l'acide acétique.

20

10 On maintient l'agitation pendant 2 heures.

On évapore l'acide acétique sous vide et on triture le résidu huileux dans de l'éther éthylique anhydre. On filtre et on lave à l'éther éthylique. Le solide blanc est séché sous vide sur P₂O₅. On obtient 0,52 g (66 %) de l'acide aminé désiré (Fusion > 200°C).

25

15

La RMN¹H est en accord avec la structure chimique.

Les exemples 52 à 58 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 51.

30

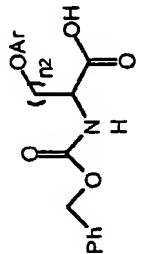
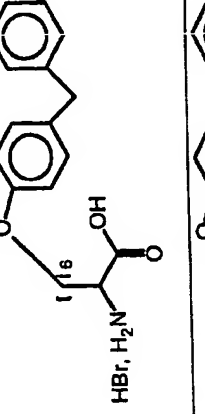
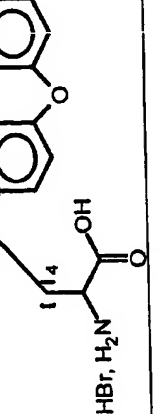
35

40

45

50

55

Ex. No.		Produit	Fusion °C
57	49	 HBr, H ₂ N	120
58	50	 HBr, H ₂ N	130

5

10

15

20

25

30

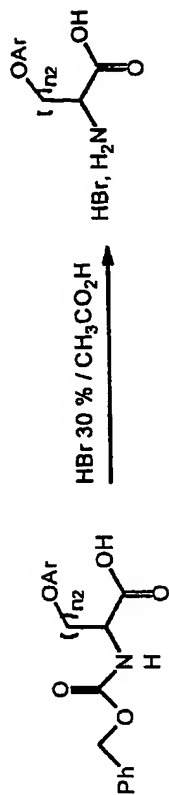
35

40

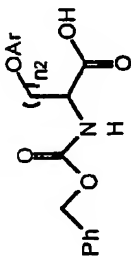
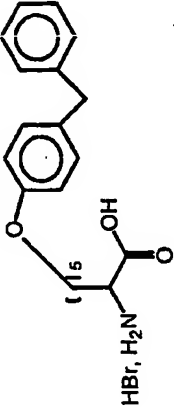
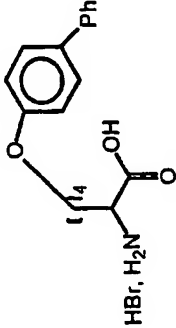
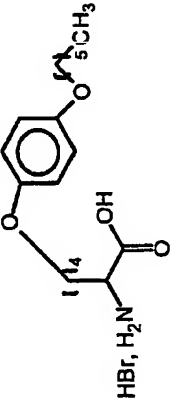
45

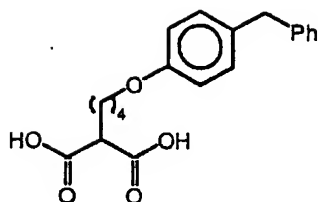
50

55



Ex. No.	44	45
52	53	
Product	199	162
Fusion °C		

Ex. No.		Product	Fusion °C
54			100
55	46		185
56	48		135

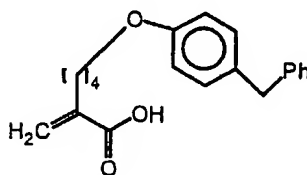
Exemple 59

9,25 g (23,24 mmol) du diester malonique de l'exemple 18 sont dilués avec 10 ml d'eau. On ajoute 2,32 g (58,00 mmol) de pastilles de soude.

On agite et porte au reflux pendant 1 h 30.

On dilue avec de l'eau et lave avec de l'Et₂O (1 fois 15 ml).

La phase aqueuse est refroidie et acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. On extrait à l'Et₂O (2 fois 25 ml). Les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. On obtient 7,92 g (100 %) de solide blanc.

Exemple 60

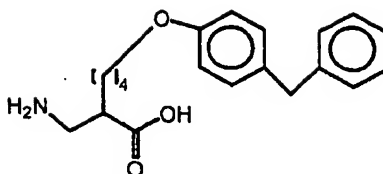
A une solution de 7,92 g (23,15 mmol) du diacide malonique de l'exemple 59 dans 50 ml d'AcOEt, on ajoute 1,69 g (23,15 mmol) de diéthylamine puis 1,04 g (30,40 mmol) de paraformaldéhyde.

On porte au reflux pendant 30 minutes.

La solution est ensuite refroidie à l'aide d'un bain de glace et d'eau, diluée avec 10 ml d'eau puis acidifiée avec une solution d'HCl 3N jusqu'à pH = 1. La phase aqueuse est éliminée. La phase organique est lavée avec de l'eau (une fois 10 ml), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée.

On obtient 6,04 g (84 %) de solide blanc.

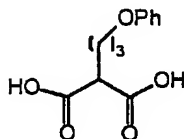
63

Exemple 61

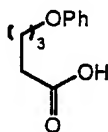
On porte au reflux une solution de 0,44 g (19,13 mmol) de sodium dans 15 ml d'EtOH anhydre. On ajoute à cette solution 1,35 g (19,42 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 1 ml d'eau chaude. On glace à 5°C, filtre et lave le précipité avec 2 ml d'EtOH anhydre.

On ajoute au filtrat 3 g (9,70 mmol) d'acide acrylique de l'exemple 60. On agite et porte au reflux pendant 24 heures.

On filtre, lave à l'eau, à l'EtOH puis à l'éther éthylique. On obtient 0,71 g de solide blanc (22 %) (Fusion > 200°C). La RMN¹H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 62

Le dérivé chloré de l'exemple 15 réagit avec le malonate de diéthyle selon le même procédé que celui décrit à l'exemple 18. Le malonate ainsi obtenu est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59 pour conduire au composé désiré.

Exemple 63

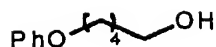
Le diacide de l'exemple 62 est décarboxylé par chauffage à 140°C jusqu'à la disparition du dégagement gazeux pour conduire à l'acide désiré.

5

64

Exemple 64

10



15

A une suspension de 7,35 g (193,67 mmol) de LiAlH_4 dans 210 ml d' Et_2O anhydre, on ajoute une solution de 31,34 g (161,36 mmol) d'acide de l'exemple 63 dans 138 ml d' Et_2O anhydre. On agite une nuit à température ambiante.

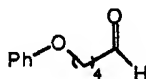
20

On glace à 5°C et ajoute successivement 5,25 ml d'eau, 5,25 ml de NaOH 15 % et 15,75 ml d'eau. Après 2 heures d'agitation on filtre, rince à l'éther éthylique et concentre le filtrat.

On obtient 19,97 g (68 %) d'alcool.

Exemple 65

25



30

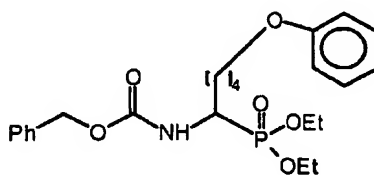
A une solution de 48 g (222,67 mmol) de PCC dans 220 ml de CH_2Cl_2 refroidie à 0°C , on ajoute une solution de 19,77 g (110,8 mmol) de l'alcool de l'exemple 64 en solution dans 135 ml de CH_2Cl_2 . On agite pendant 3 heures à température ambiante, filtre sur célite, évapore à sec et purifie par chromatographie éclair (éther éthylique/heptane 4/6). On obtient 9,94 g (55,77 mmol) d'aldéhyde.

35

Exemple 66

40

25



45

30

On mélange 6,75 g (44,6 mmol) de carbonate de benzyle, 6,5 g (44,6 mmol) de diéthyle phosphite et 33,5 ml de chlorure d'acétyle. On refroidit à -5°C et ajoute, goutte à goutte, 9,94 g (55,77 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 65. On agite pendant une heure à 0°C puis une nuit à température ambiante.

50

55

5

65

10

On élimine l'excès de chlorure d'acétyle par évaporation sous vide puis on reprend le résidu avec 50 ml de CH_2Cl_2 . On lave successivement avec de l'eau (une fois 30 ml), avec une solution aqueuse saturée de bisulfite de sodium (2 fois 30 ml), avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (3 fois 30 ml) et avec de l'eau (une fois 60 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. On obtient 20,19 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant Et_2O).

15

On récupère ainsi 10,93 g (54,5 %) de produit.

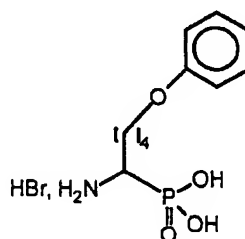
Exemple 67

20

10

25

15



30

Dans un ballon on introduit 1,3 g (2,4 mmol) du phosphonate de l'exemple 66 et 3,5 ml d'une solution d'HBr gazeux à 30 % dans l'acide acétique. On maintient l'agitation pendant 24 heures.

35

20

On évapore à sec, triture le résidu huileux dans de l' Et_2O anhydre, on ajoute de l'eau et filtre le solide formé. On sèche sous vide sur P_2O_5 . On obtient 0,62 g (1,44 mmol) de solide blanc.

Fusion : > 250°C.

40

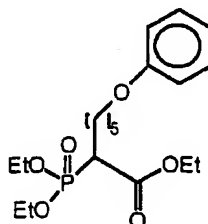
La RMN¹H est en accord avec la structure chimique.

25

Exemple 68

45

30



50

55

5

66

10

On met en solution 4,9 g (21,9 mmol) de triéthylphosphonoacétate dans 21 ml de DMF anhydre. On glace à 0°C et ajoute 0,56 g (21,9 mmol) de NaH par portions. On agite pendant 15 minutes à 0°C.

15

On ajoute une solution de 5,33 g (21,9 mmol) de dérivé bromé de l'exemple 16 dans 13 ml de DMF anhydre. On agite une nuit à température ambiante.

20

10

On dilue avec Et₂O, lave à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO₄, filtre et concentre. On obtient 6,9 g de résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant Et₂O).

5,33 g (63 %) d'huile sont obtenus.

Les exemples 69 à 71 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 68.

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

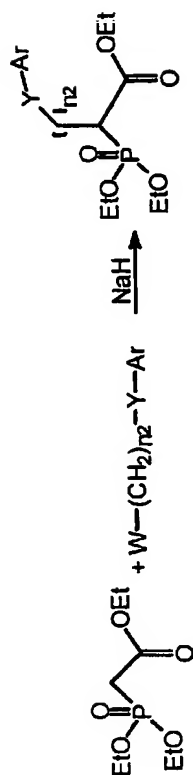
35

40

45

50

55



Ex. No.	$W-(CH_2)_{n2}-Y-Ar$	produit
69	ex 7	
70	ex 15	
71	ex 17	

5

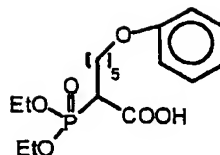
FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

5

68

Exemple 72

10



5

15

Une solution de 5,33 g (13,8 mmol) de dérivé de l'exemple 68 dans 32 ml de MeOH est agitée avec 20,7 ml de LiOH M. On chauffe pendant 1 heure au reflux.

20

10

On évapore à sec, ajoute de l'eau et lave avec de l'Et₂O. On acidifie la phase aqueuse avec une solution d'HCl N et l'extrait à l'Et₂O. Les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. On obtient 3,93 g (79 %) d'acide désiré.

25

15

Les exemples 73 à 75 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 72.

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Ex. No.	ester de départ	produit
73	ex 69	
74	ex 70	
75	ex 71	

5

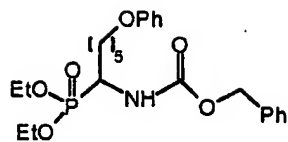
5

70

Exemple 76

10

5



15

L'acide de l'exemple 72 est transformé en carbamate 76 selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 34.

Les exemples 77 à 79 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 34.

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

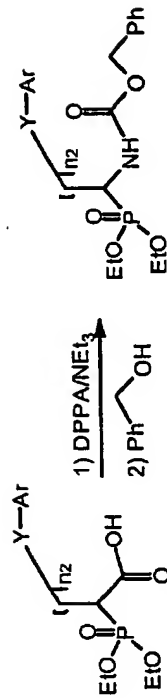
35

40

45

50

55



Ex. No.	ester de départ	produit
77	ex 73	
78	ex 74	
79	ex 75	

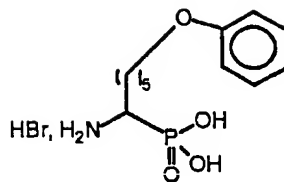
5

72

Exemple 80

10

5



15

Le phosphonate de l'exemple 76 est transformé en dérivé aminophosphonique selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67 (Fusion > 250°C).

20

10

La RMN¹H est en accord avec la structure chimique.

Les exemples 81 à 83 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67.

25

30

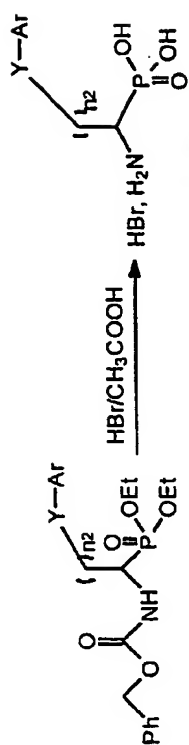
35

40

45

50

55



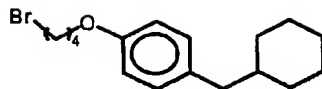
Ex. No.	phosphonate de départ	Produit	Fusion (°C)
81	77		180
82	78		>250
83	79		>250

5

74

Exemple 84

10



5

15

20

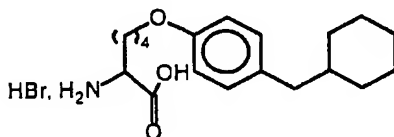
10

Le composé de l'exemple 84 est préparé à partir du 1,4-dibromobutane et du 4-(cyclohexylméthyl)-phénol (Helv. Chem. Acta. Vol 77, (1994), 1241 et 1255) selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 7 (méthode b).

Exemple 85

25

15



30

20

35

Le produit de l'exemple 85 est préparé selon la même suite réactionnelle que celle utilisée pour la synthèse de l'exemple 51.

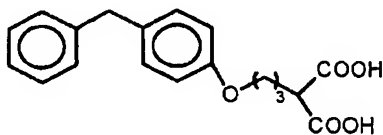
Fusion : 121°C

40

25

Exemple 86

45



30

50

Le diester de l'exemple 19 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59.

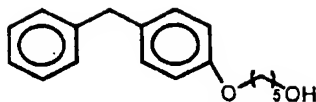
55

5

75

Exemple 87

10



5 Le diacide de l'exemple 86 est décarboxylé à 130°C pendant 30 minutes.

15

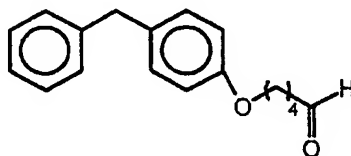
A une suspension de 1,64 g (1,2 équivalents) de LiAlH_4 dans 47 ml d' Et_2O anhydre on ajoute une solution de 10,27 g (36,1 mmol) de l'acide obtenu après décarboxylation dans 30 ml d' Et_2O anhydre. On agite pendant 20 une nuit à température ambiante.

Après hydrolyse et filtration on obtient 7,68 g (28,4 mmol) de l'alcool désiré.

25

Exemple 88

15



30

A 12,25 g (2 équivalents) de pyridinium chlorochromate en solution dans 56 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute à 0°C 7,68 g (28,4 mmol) de l'alcool précédent en solution dans 35 ml de CH_2Cl_2 . Après 3 heures à température ambiante, on filtre sur silice et purifie par chromatographie éclair (éluant 7/3 heptane/ Et_2O).

35

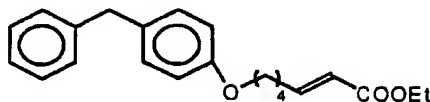
On obtient 4,63 g (17,25 mmol) d'aldéhyde.

40

25

Exemple 89

45



30

A une solution de 3,77 g (1,2 équivalents) de triméthylphosphonoacétate dans 52 ml de THF anhydre, on ajoute à 0°C, 523 mg (1,2 équivalents) de NaH. On agite pendant 15 minutes à 0°C puis on ajoute une

50

55

5

76

solution de 4,63 g (17,25 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 88 dans 20 ml de THF anhydre et on agite pendant 4 heures à température ambiante.

10

On évapore, ajoute de l'eau, extrait à Et₂O, sèche sur MgSO₄ puis on évapore. On purifie par chromatographie sur silice (éluant 1/9 Et₂O/heptane).

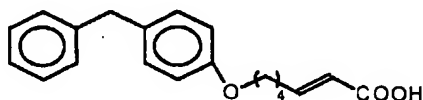
15

On obtient 2,56 g (7,89 mmol) de l'ester désiré.

Exemple 90

20

10



25

A 2,56 g (7,9 mmol) de l'ester précédent en solution dans 26 ml de MeOH, on ajoute 16 ml de NaOH N. On chauffe pendant une heure au reflux, acidifie par HCl N, extrait à l'Et₂O, sèche sur MgSO₄ filtre et concentre.

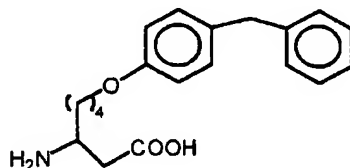
15

On obtient 2,36 g (7,6 mmol) d'acide acrylique désiré.

Exemple 91

30

20



35

L'acide précédent est traité selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 61.

40

Fusion : 205°C.

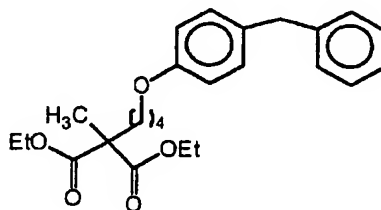
25

La RMN ¹H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 92

45

30

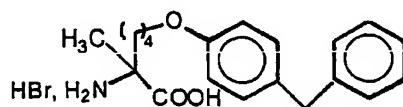


50

55

Le méthyl malonate de diéthyle est alkylé avec le dérivé bromé de l'exemple 7 selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 18.

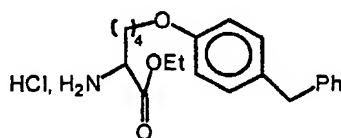
Exemple 93



Le produit de l'exemple 92 est traité selon la même suite réactionnelle que celle utilisée pour la synthèse de l'exemple 51.

Fusion : 196°C.

Exemple 94



Le carbamate de l'exemple 38 est hydrogéné selon le même processus que celui décrit pour l'exemple 42 pour conduire à l'exemple 94.

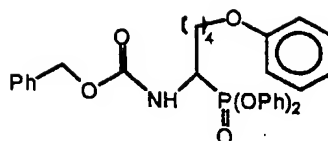
Fusion > 250°C.

5

78

Exemple 95

10

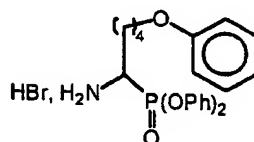


5

15

On utilise le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 66 à ceci près que la diéthyle phosphite est remplacée par la diphénylphosphite.

20

Exemple 96

25

15

Le produit de l'exemple précédent, 0,5 g (1 mmol), est agité dans 2 ml HBr/CH₃COOH à 30 % pendant 2 heures.

30

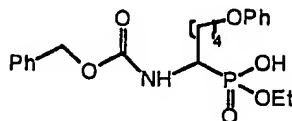
On évapore à sec et triture dans Et₂O sec jusqu'à la précipitation du sel.

On obtient après filtration et séchage 0,4 g du produit désiré.

20

La RMN¹H est en accord avec la structure chimique.

35

Exemple 97

40

25

45

A 1 g (2,22 mmol) de produit de l'exemple 66, on ajoute 0,3 g de NBu₄Br et 8 ml de NaOH 2N. On agite pendant 2 jours à température ambiante.

On dilue avec de l'eau, lave avec de l'Et₂O. La phase aqueuse est acidifiée par HCl N puis H₂SO₄ concentré. On extrait par Et₂O, sèche sur MgSO₄ et on évapore. On obtient 0,41 g de produit désiré.

50

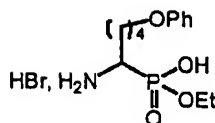
55

5

79

Exemple 98

10



5

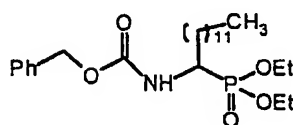
15

Le produit de l'exemple 97 est déprotégé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 96.

Exemple 99

20

10

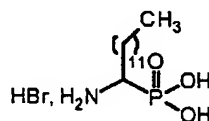


25

15

On utilise le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 66 à ceci près que l'aldéhyde de l'exemple 65 est remplacé par du tridécanal.

30

Exemple 100

20

35

Le produit de l'exemple 99 est déprotégé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67.

Fusion : 252°C.

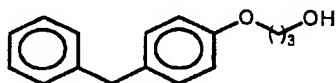
40

La RMN ¹H est en accord avec la structure chimique.

25

Exemple 101

45



30

50

Dans un erlenmeyer, on introduit successivement 4,4 g (31,67 mmol) de 3-bromo 1-propanol, 4,9 g (26,5 mmol) de 4-

55

5

80

hydroxydiphénylméthane, 11 g (79,59 mmol) de K_2CO_3 en poudre et 45 ml de DMF anhydre.

10

On agite pendant une nuit à température ambiante.

On filtre et reprend le filtrat avec 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau (2 fois 10 ml) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 fois 10 ml), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée.

15

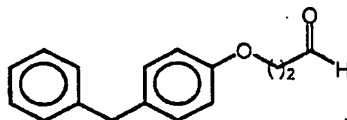
On purifie le résidu par chromatographie éclair sur silice avec le mélange éther éthylique/heptane (50/50). On obtient 5,35 g (22,07 mmol) de produit attendu.

20

Exemple 102

25

15

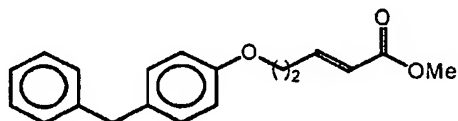


30

L'alcool de l'exemple 101 est oxydé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 88.

Exemple 103

35



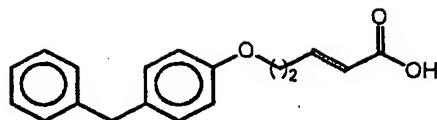
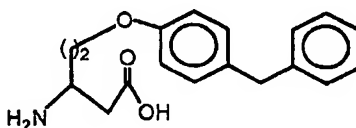
40

A une solution de 3,56 g (14,8 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 102 dans 15 ml de THF anhydre, on ajoute successivement 2,97 g (1,1 équivalents) de triméthyl phosphonoacétate et 0,69 g (1,1 équivalents) de lithine. On agite pendant une nuit à température ambiante sous argon. On ajoute 100 ml d'éther éthylique et on lave la phase organique avec de l'eau (2 fois 10 ml) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 fois 10 ml). On sèche la phase organique sur tamis moléculaire, on filtre et on concentre. On purifie par chromatographie sur silice (éluant, Et_2O /heptane 1/9). On obtient 2,27 g (7,66 mmol) de l'ester désiré.

50

55

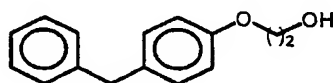
81

Exemple 104Exemple 105

L'acide précédent est traité selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 61.

Fusion : 240°C

La RMN ^1H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 106

Dans un ballon tricol, on ajoute successivement 10 g (54,28 mmol) de 4-hydroxydiphénylméthane, 1,86 g (0,1 équivalent) de $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, 7,2 g (1,5 équivalents) d'éthylène carbonate et 100 ml de DMF anhydre. On chauffe à 140°C sous argon pendant 4 heures. On revient à température ambiante, on ajoute 100 ml d'éther éthylique et on lave la phase organique avec de l'eau (3 fois 40 ml) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur tamis moléculaire, filtrée et concentrée. On purifie le résidu par chromatographie éclair sur silice avec un mélange éther-éthylrique/heptane (50/50).

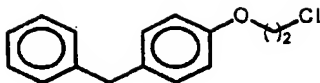
On obtient 6,4 g de produit attendu.

5

82

Exemple 107

10



5

15

20

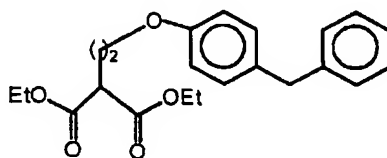
10

A 3,41 g (15 mmol) d'alcool de l'exemple 106, on ajoute, à une température d'environ +5°C, 2,14 g (1,2 équivalents) de SOCl₂ puis 76 mg (1,1 mmol) d'imidazole. On agite 15 minutes à température ambiante puis 4 heures à 100°C. On revient ensuite à température ambiante, on ajoute 20 ml d'eau, on neutralise la phase aqueuse avec du NaHCO₃ et on extrait avec de l'éther éthylique (2 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur tamis moléculaire, filtrée et concentrée. On obtient 3,45 g (13,98 mmol) du dérivé chloré attendu.

25

15 Exemple 108

30



20

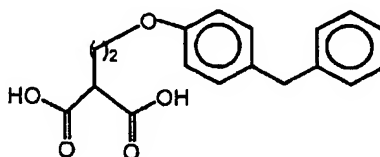
35

Le diester de l'exemple 108 est préparé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 18, mais en partant du dérivé chloré 107.

40

Exemple 109

25



45

Le diester de l'exemple 108 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59.

50

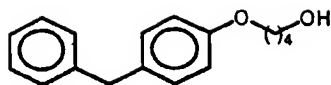
55

5

83

Exemple 110

10



5

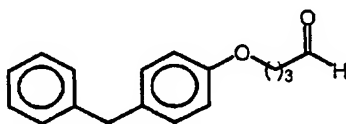
Le diacide de l'exemple 109 est décarboxylé et réduit selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 87.

15

Exemple 111

20

10



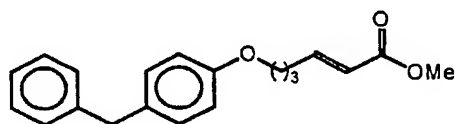
25

L'alcool de l'exemple 110 est oxydé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 88.

15

Exemple 112

30



35

20

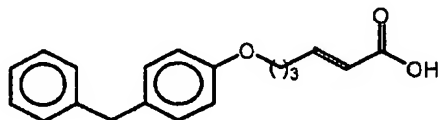
L'aldéhyde de l'exemple 111 est transformé en ester 112 par une réaction de Wittig Horner selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 103.

40

25

Exemple 113

45



30

50

L'ester de l'exemple 112 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 90.

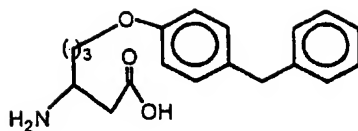
55

5

84

Exemple 114

10



5

15

L'acide 113 est traité selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 61.

Fusion : 226°C

20

10

La RMN ^1H est en accord avec la structure chimique.

25

30

35

40

45

50

55

5

85

ACTIVITE BIOLOGIQUE

Essais biologiques des composés selon l'invention

10

1) Inhibition de l'activité aminopeptidase de la LTA₄ hydrolase recombinante

5

15

Les composés ont été testés en utilisant la LTA₄ hydrolase humaine recombinante (Minami et coll., FEBS Letters, 1988, 229 : 279). La LTA₄ hydrolase exprimée par E. Coli JM109 est purifiée principalement selon Minami et coll. (J. Biol. Chem., 1987, 262: 13873).

20

10

25

15

L'inhibition de l'activité aminopeptidase de l'enzyme est mesurée au moyen d'une méthode fluorimétrique en microplaques 96 puits. L'enzyme recombinante (0,5 µg dans 50 µl de Tris-HCl 50 mM pH 7,4) est préincubée 10 minutes à 37°C en présence d'inhibiteur et de dithiothréitol (DTT, 10⁻⁵M). Le substrat Alanyl-amido-méthylcoumarine (Ala-AMC, 25 µM -Tris HCl 50 mM, pH 7,4) est ajouté et l'incubation poursuivie 15 minutes à 37°C. La libération d'AMC est mesurée par fluorimétrie.

30

Afin d'évaluer la spécificité des composés selon l'invention, certains d'entre eux ont aussi été testés pour leur capacité à inhiber l'activité de l'aminopeptidase M membranaire (EC 3.4.11.2). Le même test est réalisé avec 0,1 µg d'aminopeptidase M (Pierce, USA).

20

2) Inhibition de la biosynthèse de LTB₄ in vitro

35

40

25

La biosynthèse de LTB₄ est mesurée dans le sang total humain en présence d'inhibiteurs de la LTA₄ hydrolase selon l'invention. Un échantillon de 50 µl de sang prélevé sur héparinate de sodium est préincubé 10 minutes à 37°C en présence d'inhibiteur (Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, DTT 10⁻⁵M, pH 7,4).

45

30

Le substrat LTA₄ a été préparé extemporanément par hydrolyse alcaline du LTA₄ méthyl ester (Cayman Chemical Co., USA). Après 10 minutes d'incubation en présence de LTA₄ (1 µM dans Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, BSA, 0,5 %, pH 7,4), la réaction est stoppée par dilution au 1/20^{ème} dans du tampon phosphate de potassium 0,1M, NaN₂, 1,5 mM, NaCl 0,4 M, EDTA 1 mM, BSA 0,1 %, pH 7,4 -4°C).

50

Le LTB₄ est dosé par enzymo-immunos dosage (Cayman Chemical Co, USA).

55

5

86

3) Inhibition de la biosynthèse de LTB₄ ex vivo

10

Les composés inhibiteurs de la LTA₄ hydrolase selon l'invention sont mis en suspension dans la méthylcellulose 1,25 % et administrés aux souris par voie orale à la dose de 10 mg/kg. Trente minutes après, les souris sont sacrifiées et le sang prélevé sur héparinate de lithium. Le sang est alors comme précédemment incubé 10 minutes à 37°C en présence de LTA₄ puis le LTB₄ formé, dosé par enzymo-immunodosage.

15

20

Les composés de l'invention se sont montrés actifs à faible concentration in vitro (par exemple le Ki du composé 51 était de 32 nM) et à faible dose par voie orale (< 1 mg/kg, voire < 0,1 mg/kg).

25

Les composés selon l'invention, en particulier ceux répondant à l'une des formules (II) et (VI) permettent l'inhibition de la LTA₄ hydrolase in vitro et in vivo. Ils permettent également d'inhiber la biosynthèse de LTB₄, ce qui en fait des composés intéressants en thérapeutique humaine.

15

Les composés selon l'invention peuvent être administrés notamment par voie orale.

30

Ils présentent une bonne biodisponibilité ainsi qu'une faible toxicité.

35

Les composés selon l'invention, en particulier les composés de type aminophosphonate, possèdent une longue durée d'action.

40

C'est ainsi que ces composés exercent pendant une durée de plus de 24 heures une inhibition totale de l'activité LTA₄ hydrolase sanguine après administration par voie orale à des doses de 1 à 10 mg/kg chez le rat.

45

50

55

25

Claims

5

10

15

20

25

30

35

40

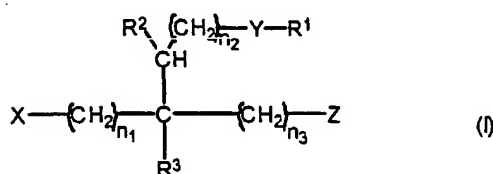
45

50

55

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle

— X est choisi parmi les groupes suivants :

i) ---NH_2

ii) $\text{---N}=\text{C} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$

— n_1 et n_3 sont égaux à 0 ou 1, avec (n_1+n_3) égal à 0 ou 1,

— n_2 varie de 0 à 10

— Y est choisi parmi les groupes suivants :

i) ---O---

ii) $\text{---CH}_2\text{---}$

iii) ---S---

iv) ---NH---

v) $\text{---OCH}_2\text{---}$

— R^1 est choisi parmi les groupes suivants :

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe cycloalkyle

iv) un groupe phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes CF_3 , alkyle inférieur, alcoxy inférieur, NH_2 , NO_2 , CN , OH , CO_2H , OPh , OCH_2Ph , SCH_3 , SCH_2CH_3 et NHCOR^6 .

5

88

10

5

15

20

25

15

30

35

20

40

25

45

50

55

v) un groupe α - ou β -naphtyle

vi) un groupe anthracène

vii) $-A^2-(CH_2)_{n_4}-A^1$ où n_4 varie de 0 à 4. A^1 et A^2 sont indépendamment choisis parmi les groupes

suivants :

a) cycloalkyle

b) phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes CF_3 , alkyle inférieur et alcoxy inférieur,

c) 2-, 3- ou 4-pyridyle

d) 2- ou 3-thiényle

e) 2- ou 3-furyle

f) 2-, 3- ou 4-pipéridyle

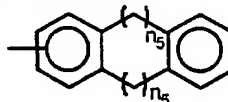
g) cycloalcène

viii) un groupe 2-, 3- ou 4-pyridyle

ix) un groupe 2- ou 3-thiényle

x) un groupe 2- ou 3-furyle

xi)



— Z est choisi parmi les groupes suivants :

i) $-COOR^7$ ii)

The structure shows a phosphorus atom (P) double-bonded to an oxygen atom (O) and single-bonded to two OR groups, labeled OR^8 and OR^9 .

iii)

The structure shows a phosphorus atom (P) double-bonded to an oxygen atom (O) and single-bonded to an OR group labeled OR^8 and an R group labeled R^{10} .

iv)

The structure shows a diazo group, represented as a carbon atom double-bonded to two nitrogen atoms, which are in turn bonded to each other. The group is shown as a substituent on a bond.

v) $-\text{SO}_3\text{H}$;

vi) $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$

vii) $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{11}$

— R^2 et R^3 sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène

iv) un groupe CF_3

v) un atome d'halogène

— R^4 et R^5 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3 , un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur et un groupe OH.

— n_5 varie de 0 à 2

— R^6 représente un groupe alkyle inférieur

— R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe $-(\text{CH}_2)_{n_6}-\text{Ph}$, n_6 variant de 0 à 4 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3 , un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur ou un groupe OH.

— R^8 et R^9 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe phényle, un groupe alkyle inférieur et un groupe acéthythioalkylène inférieur.

— R^{10} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe $-(\text{CH}_2)_{n_7}-\text{Ph}$, n_7 variant de 1 à 6 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe CF_3 , un alkyl inférieur ou un alcoxy inférieur.

— R^{11} représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle,

5

90

ainsi que leurs isomères, diastéréoisomères et énantiomères et leurs sels
thérapeutiquement acceptables,

10

avec comme conditions que :

(α) si Z est un groupement de type COOR^7 et $n_1=n_3=0$ et $\text{R}^2=\text{H}$ et R^1 est un
groupe iv) de type phényl non substitué, ou mono ou polysubstitué, alors n_2 ne
peut être égal à 1, et

15

(β) ledit composé n'est pas l'acide α-amino-β-phénoxy-propionique, l'acide 3-
amino-7-phényl-heptanoïque, l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, l'acide α-
amino-6-phényl-hexanoïque, ni l'acide α-amino-5-phénoxy-pentanoïque.

20

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que
 R^2 et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène.

3. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que
 R^2 et R^3 représentent un atome d'hydrogène.

25

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que
 R^2 et/ou R^3 est différent de l'hydrogène.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4,
caractérisés en ce que n_1 et n_3 sont égaux à 0.

30

6. Composés selon l'une des revendications 1 à 4,
caractérisés en ce que n_1 ou n_3 est différent de 0.

7. Composés selon l'une des revendications 1 à 6,
caractérisés en ce que X représente NH_2 .

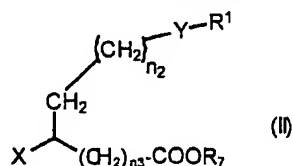
35

8. Composés selon l'une des revendications 1 à 7,
caractérisés en ce que X représente NH_2 et/ou Z représente COOH .

9. Composés selon l'une des revendications 1 à 8,
caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (II) suivante :

40

45



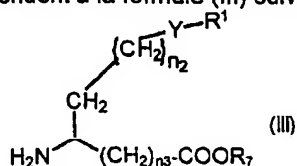
30

X, n_2 , n_3 , Y, R^1 et R^7 ont la signification donnée à la revendication 1.

50

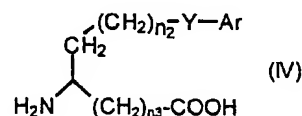
55

10. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (III) suivante :



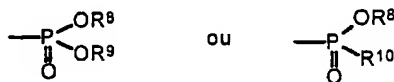
Y, n_2 , n_3 , et R^1 ont la signification indiquée à la revendication 1.

11. Composés selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IV) suivante :



où Y, n_2 et n_3 ont la signification donnée précédemment et Ar symbolise le groupe R^1 représentant un groupe phényle (v) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1 ou R^1 représentant un groupe (vii) $\text{---A}^2\text{---(CH}_2\text{)}_{n_4}\text{---A}^1$, A^2 étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1.

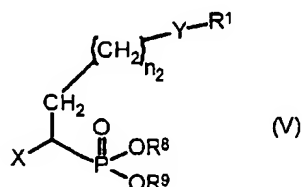
12. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que X représente NH_2 et/ou Z représente



R^8 , R^9 étant un atome d'hydrogène et R^{10} ayant la signification donnée à la revendication 1.

13. Composés selon la revendication 14, caractérisés en ce que X représente NH_2 et Z représente ---PO(OH)_2 .

14. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 12 ou 13, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (V) suivante :



5

92

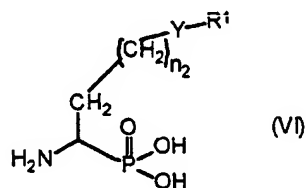
X, n_2 , Y, R^1 , R^8 et R^9 ont la signification donnée à la revendication 1.

10

15. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 12 à 14, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VI) suivante :

5

15



20

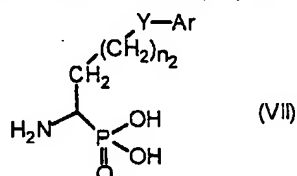
10

Y, n_2 et R^1 ont la signification indiquée à la revendication 1.

16. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 12 à 15, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VII) suivante :

25

15



30

où Y et n_2 sont tels que définis précédemment, et Ar symbolise R^1 représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1 ou R^1 représentant un groupe vii) $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$, A^2 étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini en revendication 1.

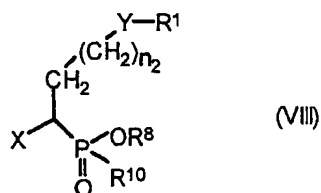
20

35

17. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VIII) suivante :

40

25



45

où X, Y, n_2 , R^1 , R^8 et R^{10} ont la signification indiquée à la revendication 1.

30

50

18. Composés selon l'une des revendications 1 à 17, caractérisés en ce que n_2 varie de 2 à 5.

55

5

93

19. Composés selon la revendication 18, caractérisés en ce que n_2 est égal à 3.

10

20. Composés selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène.

5

21. Composés selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisés en ce que Y représente $\text{—CH}_2\text{—}$.

15

22. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle non substitué.

20

23. Composés selon l'une des revendications 1 à 10 et 18 à 21 et 31, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle mono- ou polysubstitué par un groupe choisi parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, OPh et OCH_2Ph , de préférence OPh.

25

24. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que R^1 représente un motif $\text{—A}^2\text{—(CH}_2\text{)}_{n_4}\text{—A}^1$.

15

25. Composés selon la revendication 24, caractérisés en ce que A^2 représente un groupe phényle, de préférence non substitué.

30

26. Composés selon l'une des revendications 24 et 25, caractérisés en ce que n_4 est égal à 0 ou 1.

35

27. Composés selon l'une des revendications 1 à 13, 21 à 29 et 24 à 26, caractérisés en ce que A^1 est un groupe phényle, cycloalkyle ou cycloalcène.

40

28. Composés selon l'une des revendications 24 à 27, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle substitué par un groupe Ph, CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{—cycloalkyle}$ ou $\text{CH}_2\text{—cycloalcène}$, de préférence CH_2Ph ou $\text{CH}_2\text{—cycloalkyle}$.

25

29. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 12 à 21 et 34 à 36, caractérisés en ce que A^1 est un groupe phényle.

45

30. Composés selon l'une des revendications 24 à 26 et 29, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe phényle substitué par un groupe Ph ou CH_2Ph , de préférence CH_2Ph .

30

50

31. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

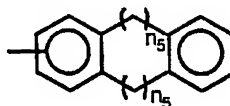
55

5

94

32. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que R¹ représente

10



5

n₅ étant tel que défini à la revendication 1.

15

33. Composés selon l'une des revendications 1 à 11 et 18 à 32, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

20

10

1) Chlorhydrate de la -(S)-O-4-benzyl phénoxy sérine

2) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 benzyl phénoxy) hexanoïque

3) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4 benzyl phénoxy) pentanoïque

25

4) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4-phénoxy-phénoxy) pentanoïque

15

5) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy) heptanoïque

30

6) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phényl-phénoxy)-hexanoïque

20

7) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-hexyloxy-phénoxy)-hexanoïque

35

8) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-8-(4-benzyl-phénoxy)-octanoïque

40

9) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phénoxy-phénoxy)-hexanoïque

25

10) Acide 2-(RS)-aminométhyl-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque

45

16) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 cyclohexylméthyl-phénoxy)-hexanoïque

30

17) Acide 3-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)-heptanoïque

50

18) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-2-méthyl-6(4-benzyl-phénoxy)hexanoïque.

20) Acide 3-(RS)-amino-5-(4-benzyl-phénoxy)-pentanoïque

55

5

95

21) Acide 3-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque

34. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 12 à 32,

10

caractérisés en ce qu'ils sont choisis par :

11) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(phénoxy)-pentyl-
5 phosphonique

15

12) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-6-(phénoxy)-hexyl-
phosphonique

13) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(4-benzyl-
phénoxy)-pentyl-phosphonique

20

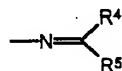
14) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-4-(phénoxy)-butyl-
phosphonique

15) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-7-(phénoxy)-heptyl-
phosphonique.

25

19) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-tridécanyl
15 phosphonique.

35. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, à 10, 12,
30 14, 17 à 32, caractérisés en ce que X représente



20

R⁴ et R⁵ ayant la signification donnée à la revendication 1.

35

36. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 17 à 32 et
35, caractérisés en ce que R⁷ est différent de l'hydrogène.

40

37. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à
25 7, 12, 14, 17 à 32 ou 35, caractérisés en ce que R⁸ et/ou R⁹ sont indépendants
et différents de l'hydrogène.

45

38. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à
7, 17 à 32 ou 35, caractérisés en ce que R⁸ et/ou R¹⁰ sont indépendants et R⁸
différent de l'hydrogène.

30

39. Composés selon l'une quelconque des revendications 35 à
38, caractérisés en qu'ils sont choisis parmi

50

22) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-7-(4 benzyl phénoxy)
heptanoate d'éthyle

55

5

96

23) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)
hexanoate d'éthyle

10

24) bromhydrate du diphényl 1-amino-5-phénoxy-pentyl-
phosphonate

5

25) bromhydrate de l'éthyl-hydrogène-1-amino-5 phénoxy-
pentyl-phosphonate.

15

40. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
comprend à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un
composé selon l'une des revendications 1 à 39, en combinaison avec un
véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

20

10

41. Médicament agissant comme inhibiteur de l'activité de la
LTA₄ hydrolase, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un
composé selon l'une des revendications 1 à 39.

25

42. Médicament destiné à un traitement anti-inflammatoire,
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon
l'une des revendications 1 à 39.

15

43. Médicament destiné à un traitement anti-arthritique,
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon
l'une des revendications 1 à 39.

30

44. Médicament destiné à un traitement anti-psoriasique,
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon
l'une des revendications 1 à 39.

35

20

45. Médicament destiné à un traitement hépato-protecteur,
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon
l'une des revendications 1 à 39.

40

25

46. Médicament destiné à un traitement antimitotique,
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon
l'une des revendications 1 à 39.

45

47. Médicament destiné au traitement d'une surproduction de
LTB₄, induite notamment par des inhibiteurs de cyclooxygénase, caractérisé en
ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des
revendications 1 à 39.

30

50

55

5

97

10

48. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type COOR^7 , $n_1=n_3=\text{O}$, $\text{R}^2=\text{H}$, R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et $n_2=1$, de l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber l'activité de la LTA_4 hydrolase.

15

20

49. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type COOR^7 , $n_1=n_3=\text{O}$, $\text{R}^2=\text{H}$, R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et $n_2=1$, de l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-inflammatoire.

25

30

35

50. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type COOR^7 , $n_1=n_3=\text{O}$, $\text{R}^2=\text{H}$, R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et $n_2=1$, de l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-arthritique.

40

45

51. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type COOR^7 , $n_1=n_3=\text{O}$, $\text{R}^2=\text{H}$, R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et $n_2=1$, de l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-psoriasique.

50

55

5

98

52. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type COOR^7 , $n_1=n_3=\text{O}$, $\text{R}^2=\text{H}$, R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et $n_2=1$, de l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement hépato-protecteur.

53. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type COOR^7 , $n_1=n_3=\text{O}$, $\text{R}^2=\text{H}$, R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et $n_2=1$, de l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement antimitotique.

54. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type COOR^7 , $n_1=n_3=\text{O}$, $\text{R}^2=\text{H}$, R^1 est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et $n_2=1$, de l'acide α -amino- β -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide α -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide α -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une surproduction de LTB_4 induite notamment par un inhibiteur de cyclooxygénase.

55. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 52 et une quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de cyclooxygénase, éventuellement en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

50

55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 00/00876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C229/12 C07F9/38 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C A61K C07F A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 17627 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 30 Apr11 1998 (1998-04-30) claims; example 1	1-4, 6-11, 40, 55
A	US 4 071 552 A (LALIBERTE REAL ET AL) 31 January 1978 (1978-01-31) column 3, line 56 -column 60; examples -/-	1-55
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 May 2000		Date of mailing of the international search report 08/06/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-9016		Authorized officer Sánchez García, J.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 00/00876

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 23, 5 December 1983 (1983-12-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 195369, WITCZUK, BARBARA ET AL: "Resolution of racemic 2-amino-4-(aryloxy)butanoic acids into enantiomers and determination of their absolute configuration" XP002130916 abstract & POL. J. CHEM. (1981), 55(7-8), 1511-18,	1-55
A	TINLAND, B.: "Structure-activity relations for homoserine derivatives as inhibitors of the enzymic synthesis of S-adenosyl-L-methionine" FARMACO, ED. SCI. (1976), 31(8), 596-8, XP000876749 page 597	1-55
A	HULBERT, PETER B.: "Multiple regression analyses of the relations between structure and inhibitory effects of a series of substituted O-phenyl-DL- homoserines on adenosine triphosphate:L-methionine S-adenosyltransferase. Addendum" MOL. PHARMACOL. (1974), 10(2), 315-18, XP000879018 page 316	1-55
A	COULTER, A. W. ET AL: "Structural and conformational analogs of L-methionine as inhibitors of the enzymic synthesis of S-adenosyl-L-methionine. II. Aromatic amino acids" MOL. PHARMACOL. (1974), 10(2), 305-14, XP000879197 page 307	1-55
A	SARDA, N. ET AL: "New synthesis of 3-aminochroman. Synthesis and absolute configuration of its enantiomers" TETRAHEDRON LETT. (1976), (4), 271-2, XP000867682 page 272	1-55
	— -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00876

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AMBLARD, MURIEL ET AL: "Synthesis and biological evaluation of cholecystokinin analogs in which the Asp-Phe-NH ₂ moiety has been replaced by a 3-amino-7-phenylheptanoic acid or a 3-amino-6-(phenyloxy)hexanoic acid" J. MED. CHEM. (1993), 36(20), 3021-8, XP000876721 page 3022	1-55
A	WO 98 40364 A (MIYASHIRO JULIE M ;SEARLE & CO (US); CHEN BARBARA B (US); CHEN HEL) 17 September 1998 (1998-09-17) cited in the application claims; examples	1-55
A	WO 94 00420 A (SCRIPPS RESEARCH INST) 6 January 1994 (1994-01-06) cited in the application claims; examples	1-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/FR 00/00876

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9817627	A	30-04-1998	AU 4669797 A BR 9712651 A EP 0937032 A HR 970560 A	15-05-1998 26-10-1999 25-08-1999 31-08-1998
US 4071552	A	31-01-1978	US 4131745 A US 4118511 A	26-12-1978 03-10-1978
WO 9840364	A	17-09-1998	US 5925654 A AU 6673198 A EP 0970060 A	20-07-1999 29-09-1998 12-01-2000
WO 9400420	A	06-01-1994	US 5455271 A AU 4641893 A	03-10-1995 24-01-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 00/00876

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07C229/12 C07F9/38 A61P29/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C A61K C07F A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 17627 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORNELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 30 avril 1998 (1998-04-30) revendications; exemple 1	1-4, 6-11,40, 55
A	US 4 071 552 A (LALIBERTE REAL ET AL) 31 janvier 1978 (1978-01-31) colonne 3, ligne 56 -colonne 60; exemples -/-	1-55
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 30 mai 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/06/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2540, Tx. 31 651 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3018		Fonctionnaire autorisé Sánchez García, J.M.

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Juillet 1992)

DATA Internationale No
PCT/FR 00/00876

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No
PCT/FR 00/00876

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>AMBLARD, MURIEL ET AL: "Synthesis and biological evaluation of cholecystokinin analogs in which the Asp-Phe-NH₂ moiety has been replaced by a 3-amino-7-phenylheptanoic acid or a 3-amino-6-(phenyloxy)hexanoic acid" J. MED. CHEM. (1993), 36(20), 3021-8, XP000876721 page 3022</p>	1-55
A	<p>WO 98 40364 A (MIYASHIRO JULIE M ; SEARLE & CO (US); CHEN BARBARA B (US); CHEN HEL) 17 septembre 1998 (1998-09-17) cité dans la demande revendications; exemples</p>	1-55
A	<p>WO 94 00420 A (SCRIPPS RESEARCH INST) 6 janvier 1994 (1994-01-06) cité dans la demande revendications; exemples</p>	1-55

1

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (Juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Date internationale No

PCT/FR 00/00876

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9817627 A	30-04-1998	AU 4669797 A	15-05-1998
		BR 9712651 A	26-10-1999
		EP 0937032 A	25-08-1999
		HR 970560 A	31-08-1998
US 4071552 A	31-01-1978	US 4131745 A	26-12-1978
		US 4118511 A	03-10-1978
WO 9840364 A	17-09-1998	US 5925654 A	20-07-1999
		AU 6673198 A	29-09-1998
		EP 0970060 A	12-01-2000
WO 9400420 A	06-01-1994	US 5455271 A	03-10-1995
		AU 4641893 A	24-01-1994

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.